



T.C.

**BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ C₂ SİMETRİK KİRAL TETRAAMİD
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI AMİN
VE AMİNOASİT ESTERLERİNİN
ENANTİYOMERİK TANIMASINDA
KULLANILMASI**

Züleyha TİĞİZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**08-2019
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır**

Bu tez rahmetli babam Mehmet TİĞİZ 'e ithafen yazılmıştır.

TEZ KABUL VE ONAYI

Züleyha TİĞİZ tarafından hazırlanan “Yeni C₂ Simetrik Kiral Tetraamid Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Amin ve Aminoasit Esterlerinin Enantiyomerik Tanımasında Kullanılması” adlı tez çalışması 21/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. Mehmet BOĞA

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Şahnaz TİGREK
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BTÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından BTÜBAP-2018-FED-2 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Züleyha TİĞİZ
21 Ağustos 2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

YENİ C₂ SİMETRİK KİRAL TETRAAMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI AMİN VE AMİNOASİT ESTERLERİNİN ENANTİYOMERİK TANIMASINDA KULLANILMASI

Züleyha TİĞİZ

**Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

2019, 84 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Mehmet BOĞA

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

Dr. Öğr. Üyesi Deniz Barış CEBE

UV-Vis Spektroskopisi, bağlanma sabitlerini (K_a) hesaplamak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Benesi-Hildebrand denklemi kullanılarak UV-Visible titrasyon deneylerinden elde edilen verilerden reseptör (konukçu) ile konuk molekülleri arasında oluşan komplekslerin bağlanma sabitleri hesaplanır.

Bu tez kapsamında (S)-izolösinden türetilen iki yeni C₂-simetrik kiral tetraamid bileşiği sentezlendi ve bazı amino asit esterlerinin ve 1-ariletilaminlerin enantiyomerlerine karşı enantiyomerik tanıma yetenekleri Uv-titrasyon yöntemi ile incelendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ile karakterize edildi. Bu konukçu bileşikler güçlü bir kompleksleşme (K_a 5787,23 M⁻¹ 'ye kadar) ve çok iyi enantiyoselektivite sergilemiştir ($K_a^S / K_a^R = 13,98$ 'e kadar)

Anahtar Kelimeler: Enantiyomerik tanıma, kiral bileşikler, konukçu-konuk kimyası, UV titrasyon.

ABSTRACT
MS THESIS
SYNTHESIS OF NEW C₂ SYMMETRIC CHIRAL TETRAAMIDE
COMPOUNDS AND USAGE OF SOME AMINE AND AMINO ACIDE ESTERS
IN ENANTIOMERIC RECOGNITION

Züleyha Tiğiz
THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN DEPARTMENT OF
CHEMISTRY

Advisor: Asst. Prof. Dr. Murat SUNKUR
2019, 84 Pages

Jury
Assoc. Prof. Dr. Mehmet BOĞA
Asst. Prof. Dr. Murat SUNKUR
Asst. Prof. Dr. Deniz Barış CEBE

UV-Vis Spectroscopy is a widely used method for calculating binding constants (K_a). Using the Benesi-Hildebrand equation, the binding constants of the complexes formed between the receptor (host) and the guest molecules are calculated from the data obtained from UV-Visible titration experiments.

In this work, two novel C₂ symmetrical chiral tetraamide compounds derived from (S)-isoleucine were synthesised and their enantiomeric recognition abilities towards enantiomers of some amino acid esters and 1-arylethylamins were examined by UV-titration method. The prepared amide compounds were characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy (IR), ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR). These receptor compounds exhibited strong complexation (with K_a up to 5787.23 M⁻¹) and very good enantioselectivity (up to $K_a^S/K_a^R = 13.98$).

Keywords: Chiral compounds, enantiomeric recognition, host-guest chemistry, UV titration.

ÖN SÖZ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, eğitimim boyunca her türlü konuda bilgilerini esirgemeyen, yol gösteren, sabrı ve anlayışıyla yanımda olan ayrıca çalışmamı bitirmem konusunda her türlü desteği veren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat Sunkur' a, Doç. Dr. Tarık Aral' a ve Dr. Öğr. Üyesi Deniz Barış Cebe' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam esnasında psikolojik anlamda yanımda olan sevgili annem Cemile Alağaç' a, kız kardeşlerime ve varlıkları ile bana güç veren dostlarıma teşekkür ederim.

Züleyha TİĞİZ
BATMAN-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖN SÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	xi
TABLolar ÇİZELGESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1.MAKROSİKLİK AMİT BİLEŞİKLERİ	4
1.2.MAKROSİKLİK AMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ	4
1.3.ENANTİOMERİK TANIMANIN ÖNEMİ	11
1.3.1. MOLEKÜLER TANIMA	11
1.3.2. ENANTİOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLER	11
1.3.3. ENANTİOMERİK TANIMA İÇİN TEMEL GEREKSİNİMLER	13
1.3.4. KİRAL SÜBSİTÜENT HACİMLİLİĞİ	16
1.3.5. SINIRLI KONFORMASYONAL ESNEKLİK	17
1.3.6. YAPISAL TAMAMLAYICILAR	18
1.3.7. KİRAL MAKROSİKLİK RESEPTÖRLERİN SİMETRİSİ	19
1.4. MOLEKÜLER TANIMANIN NİCEL YÖNTEMLERİ	22
1.4.1. İnfrared (IR) spektroskopisi	23
1.4.2. FAB-MS spektroskopisi	23
1.4.3. Floresans spektroskopisi	23
1.4.4. UV-VIS spektroskopisi	23
1.4.5. Moleküler modelleme	25
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	26
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1.MATERYAL	31
3.2. YÖNTEM	31

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	33
4.1. AMİD SENTEZİ	33
4.1.1. RESEPTÖR 1 (N^1 , N^2 - BİS ((1S,2S) – 1 – (4- FENİLBÜTİL KARBAMİL)-2-METİL BÜTİL) OKZALAMİD	33
4.1.2. RESEPTÖR 2 (N^1 , N^2 - BİS ((1S,2S) – 1 – (4- FENİLBÜTİL KARBAMİL)-2-METİL BÜTİL) FİTALAMİD	33
4.2. UV-VİS TİTRASYON YÖNTEMİ İLE ENANTİYOMERİK TANIMA ÇALIŞMALARI	34
4.3. UV TİTRASYON DENEYLERİ	35
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
6.SPEKTRUMLAR	59
7. KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

$[G]_0$	: Konuğun başlangıç derişimi
$[H]_0$	: Konukçunun başlangıç derişimi
ΔA	: Absorbans değışimi
$\Delta \epsilon$	: Molar ekstinsiyon
ΔG	: Serbest aktivasyon enerjisi
^{13}C NMR	: ^{13}C Nükleer magnetik rezonans
^1H NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
A	: Absorbans
Ag^{+1}	: Gümüş iyonu
Ar	: Argon
CD_2Cl_2	: Döterodiklorometan
CD_3OD	: Döterometanol
CDCl_3	: Döterokloroform
CHCl_3	: Kloroform
Cs^{+1}	: Sezyum iyonu
D-	: Asimetrik karbon atomu taşıyan molekülün polarize ışığı sağa çevirmesi
FAB-MS	: Hızlı atom bombardıman kütle spektroskopisi
Fe_2O_3	: Demir (III) oksit
FMA	: Fenil metil amin
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)
HCl	: Hidroklorik asit
K	: Birleşme sabiti
K^{+1}	: Potasyum iyonu
Ka	: Benessi-Hildebrand denkleminde birleşme sabiti
Kbar	: Kilobar
L-	: Asimetrik karbon atomu taşıyan molekülün polarize ışığı sola çevirmesi
Li^{+1}	: Lityum iyonu
M	: Orta boy büyüklükte süstitüent
MeOH	: Metil alkol
MgSO_4	: Magnezyum sülfat
Mn	: Mangan
N	: Azot
Na^{+1}	: Sodyum iyonu
NaHCO_3	: Sodyum bikarbonat
NEA	: Naftil etil amin
PEA	: Fenil etil amin
pH	: Power of Hydrogen (Hidrojen gücü)
R -	: Asimetrik karbon atomuna bağlı olan grupların saat yönüne doğru olması
Rb^{+1}	: Rubidyum iyonu
RCM	: Halka kapama metatesis
S	: Küçük boy büyüklükteki süstitüent
S-	: Asimetrik karbon atomuna bağlı olan grupların saat yönünün tersinde olması.

SEM	: Scanning electron mictoscopy (Taramalı Elektron Mikroskopisi)
SiO ₂	: Silisyum di oksit
THF	: Tetrahidrofuran
TsCl	: Tosil klorür
UV-Vis	: Ultraviyole-görünür bölge spektroskopisi
XRD	: X-ışını kırınım cihazı
$\lambda_{\max}$	: Maksimum dalga boyu

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil.1.1. 2- bütanolün enantiyomerleri.....	1
Şekil.1.2. Amitlerin elde edilme tepkimesi.....	2
Şekil 1.3. Beckman düzenlemesi.....	2
Şekil 1.4. Willgerodt-Kindler reaksiyonu.....	2
Şekil 1.5. Passerini tepkimesi.....	3
Şekil 1.6. Ugi tepkimesi.....	3
Şekil 1.7. Bazı amit örnekleri.....	3
Şekil.1.8. Farklı tasarımlı kiral makrosiklik amitler.....	5
Şekil.1.9. 1 nolu makrosiklik amitin sentezi.....	5
Şekil.1.10. 6,7,8 nolu amit sübstitüentler.....	6
Şekil.1.11. Amit grupları içeren tetraaza ligantlar ve poliaminler.....	6
Şekil.1.12. Kiral faz 19' un alliloksi sübstitüe kiral makrosiklik tetraamit 17' den sentezlenmesi.....	7
Şekil.1.13. 25-27 makrosikliklerin sentezi.....	8
Şekil.1.14. 30 nolu makro molekülün sentezlenmesi.....	8
Şekil.1.15. 34 ve 35 nolu makro moleküllerin sentezi.....	9
Şekil.1.16. 38 nolu makro molekülün sentezi.....	9
Şekil.1.17. Sentezlenen bazı makrosiklik taç amitler.....	10
Şekil.1.18. Dört amit grubu içeren makrohalkalar.....	11
Şekil.1.19. Kiral tanıma çalışmalarında kullanılan bileşikler.....	14
Şekil.1.20. Üç nokta hidrojen bağı.....	15
Şekil.1.21. 55 ve 60 makro bileşiklerin yapıları.....	16
Şekil.1.22. 61-Nea1 (A) ve 61-FMA (B) komplekslerinin şematik gösterimi.....	18
Şekil.1.23. 62 ve 65 nolu makro moleküllerin yapıları.....	20
Şekil.1.24. C ₁ -, C ₂ - ve D ₃ -simetrik makrosiklik reseptörlerle kiral substuratların etkileşimleri.....	21
Şekil.1.25. 66-67 nolu makro moleküller.....	21
Şekil.1.26. Farklı derişimlerdeki konunun eklenmesi ile makrosikliğin maksimum absorpsiyonundaki değişimler	24
Şekil.1.27. Konuk-konukçu kompleksleşmesinde [G] ₀ [H] ₀ / ΔA' ya karşılık [G] ₀ ' ın grafiği.....	25
Şekil.2.1. Diaza-18-taç eter sentezi.....	26
Şekil.2.2. Deniz ve arkadaşları tarafından sentezlenen makrosiklik bileşikler.....	27
Şekil.2.3. Enantiyomerik tanımda konuk olarak kullanılan amin tuzu.....	27
Şekil.2.4. Hadian-Dehkordi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	28
Şekil.2.5. Wang ve arkadaşları tarafından çalışılan makro molekül.....	29
Şekil.2.6. Kiral kısımlar için yalancı C ₂ simetrisi.....	29
Şekil.2.7. Szczepanska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	30
Şekil.2.8. Tetraamid 69' un molekül yapıları.....	30
Şekil.3.1. C ₂ simetrik kiral tetraamit sentezi.....	31
Şekil.3.2. Reseptör 1 ve 2 nin enantiyomerik olarak tanınması için konuk olarak kullanılan kiral bileşikler.....	32
Şekil.4.1. Reseptör 1 ile (L) -Valin' in UV titrasyon grafiği.....	35
Şekil.4.2. Reseptör 1 ile (D) -Valin' in UV titrasyon grafiği.....	36
Şekil.4.3. Reseptör 1 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon grafiği.....	37
Şekil.4.4. Reseptör 1 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon grafiği.....	38
Şekil.4.5. Reseptör 1 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon grafiği.....	39
Şekil.4.6. Reseptör 1 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon grafiği.....	40
Şekil.4.7. Reseptör 1 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon grafiği.....	41

Şekil.4.8. Reseptör 1 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon grafiği.....	42
Şekil.4.9. Reseptör 1 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon grafiği.....	43
Şekil.4.10. Reseptör 1 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon grafiği.....	44
Şekil.4.11. Reseptör 2 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon grafiği.....	45
Şekil.4.12. Reseptör 2 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon grafiği.....	46
Şekil.4.13. Reseptör 2 ile (L) -Valin' in UV titrasyon grafiği.....	47
Şekil.4.14. Reseptör 2 ile (D) -Valin'in UV Titrasyon grafiği.....	48
Şekil.4.15. Reseptör 2 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon grafiği.....	49
Şekil.4.16. Reseptör 2 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon grafiği.....	50
Şekil.4.17. Reseptör 2 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon verileri.....	51
Şekil.4.18. Reseptör 2 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon grafiği.....	52
Şekil.4.19. Reseptör 2 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon grafiği.....	53
Şekil.4.20. Reseptör 2 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon grafiği.....	54

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo.4.1. Reseptör 1 ile (L) -Valin' in UV titrasyon verileri.....	35
Tablo.4.2. Reseptör 1 ile (D) -Valin' in UV titrasyon verileri.....	36
Tablo.4.3. Reseptör 1 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon verileri.....	37
Tablo.4.4. Reseptör 1 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon verileri.....	38
Tablo.4.5. Reseptör 1 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon verileri.....	39
Tablo.4.6. Reseptör 1 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon verileri.....	40
Tablo.4.7. Reseptör 1 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon verileri.....	41
Tablo.4.8. Reseptör 1 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon verileri.....	42
Tablo.4.9. Reseptör 1 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon verileri.....	43
Tablo.4.10. Reseptör 1 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon verileri.....	44
Tablo.4.11. Reseptör 2 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon verileri.....	45
Tablo.4.12. Reseptör 2 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon verileri.....	46
Tablo.4.13. Reseptör 2 ile (L) -Valin' in UV titrasyon verileri.....	47
Tablo.4.14. Reseptör 2 ile (D) -Valin' in UV titrasyon verileri.....	48
Tablo.4.15. Reseptör 2 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon verileri.....	49
Tablo.4.16. Reseptör 2 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon verileri.....	50
Tablo.4.17. Reseptör 2 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon verileri.....	51
Tablo.4.18. Reseptör 2 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon verileri.....	52
Tablo.4.19. Reseptör 2 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon verileri.....	53
Tablo.4.20. Reseptör 2 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon verileri.....	54
Tablo.4.21. CDCl ₃ ' te L-/D- konuklarının 25 ⁰ C' de reseptör 1 ve 2 ile kompleksleşmesi için K _S /K _R (K _R /K _S) birleşim sabitleri (K _a) ve enantiyoselektiviteleri.....	56

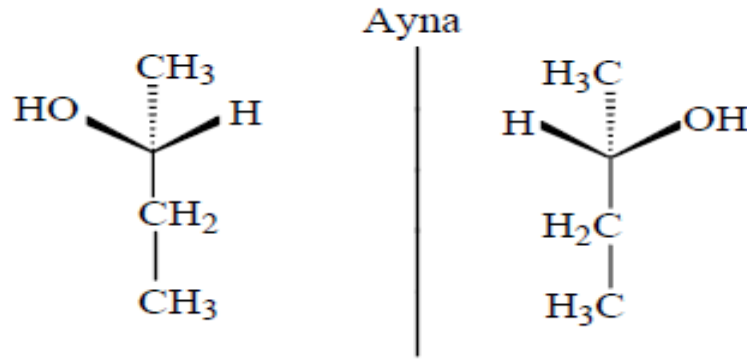
1.GİRİŞ

Kiralite, geometrik bir niteliktir. Bir maddenin kendisi ile ayna görünümü üst üste çakışmıyor ise kiral, çakışıyor ise kiral değil akiraldir. Kiral nesnelere örnek olarak sağ ve sol elimizi verebiliriz.

Kiral sözcüğü ‘el’ anlamındaki yunanca ‘kheir’ sözünden gelmektedir. Moleküller de dahil, kiral nesnelerin ‘el seçiciliğine’ sahip olduğu söylenmektedir. Kiral terimi enantiyomer molekülleri tanımlamak için kullanılır çünkü bu moleküller sol elin sağ elle olan ilişkisiyle aynı şekilde birbiri ile ilişkilidir (Saygılı, 2008).

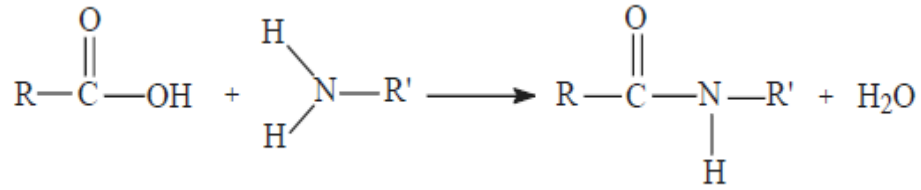
Kiralite, molekülün bir niteliğidir. Aslında kiral olan, asimetric merkez taşıyan molekülün kendisidir. Şayet molekül birden çok asimetric merkez taşıyorsa multikiraldir (Mislow ve Siegel, 1984).

Enantiyomerler, sadece molekülleri kiral olan bileşiklerde ortaya çıkmaktadır. Bu tip moleküller iki farklı yapıda bir çift stereoizomeri göstermektedir. Bu tip bileşiklerde birbirinin ayna görünümü olanlar üst üste çakışmazlar. Kiral molekül ve onun ayna görünümü arasındaki ilişki olarak tanımlanır. Örneğin; kiral bir molekül olan 2-bütanol.



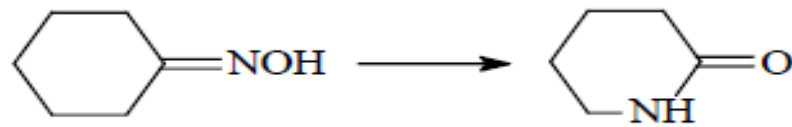
Şekil.1.1. 2- β bütanolün enantiyomerleri

Amitler, genel olarak bir karboksilik asit ile bir aminin tepkimesi ile oluşurlar. Aminoasitler arasında peptit bağı meydana getiren bu tepkimedir. Amitler, hidrojen bağı alıcısı ve vericisi olarak hidrojen bağı ortaya çıkarabilirler ama sulu çözeltilerde iyonlaşmazlar. Oysa ki amitleri oluşturan asit ve aminler nötral pH' da tamamen suda çözünürler.



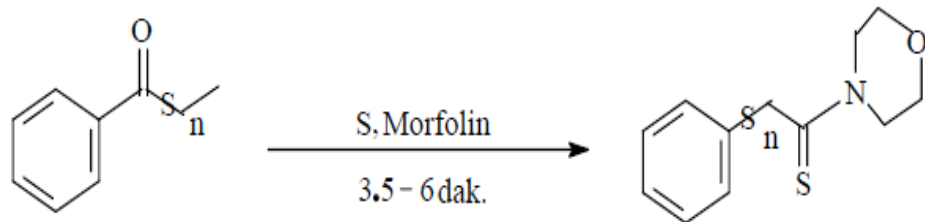
Şekil.1.2. Amitlerin elde edilme tepkimesi

- Halkalı amitler Beckman düzenlenmesi ile oksimlerden sentezlenmektedir.



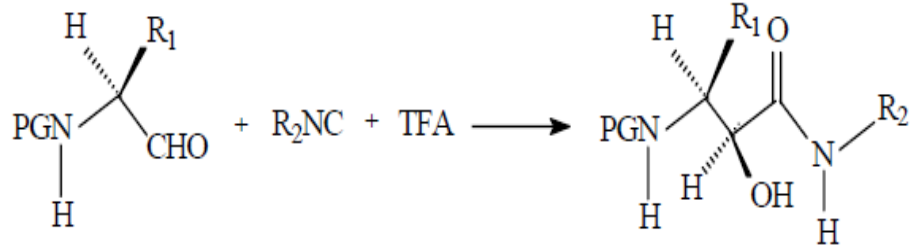
Şekil 1.3. Beckman düzenlemesi

- Amitler; Willgerodt-Kindler reaksiyonunda aril alkil ketonlar, kükürt ve morfolinlerden hazırlanabilirler.

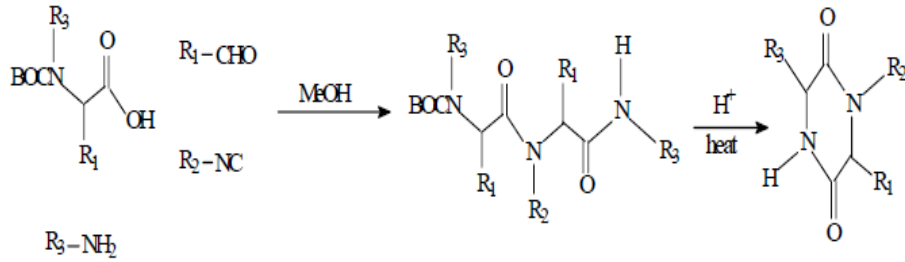


Şekil 1.4. Willgerodt-Kindler reaksiyonu

- Diğer amit oluşturan reaksiyonlar arasında Passerini ve Ugi tepkimeleri yer almaktadır.

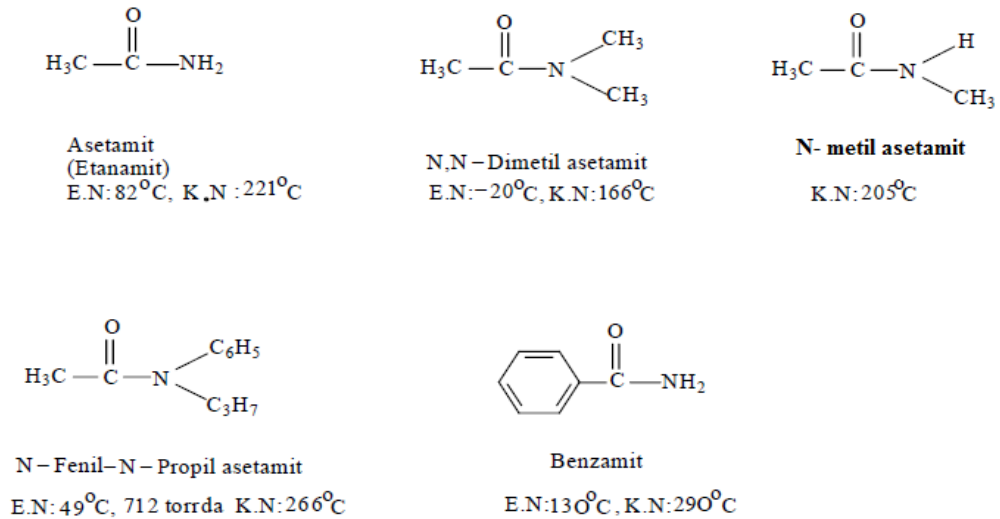


Şekil 1.5. Passerini tepkimesi



Şekil 1.6. Ugi tepkimesi

Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmayan amitler, asidin yaygın isminin sonundaki -ik asit (veya sistematik adındaki -oik asit) son ekinin düşürülerek amit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılmaktadır. Amitler azot atomu üzerindeki alkil grupları, süstitüent olarak adlandırılır ve süstitüent adına -N veya N, N-, ön eki ilave edilir.



Şekil 1.7. Bazı amit örnekleri

1.1. Makrosiklik Amit Bileşikleri

En çok dokuz üyeli en az üç hetero atomlu bileşikler makrosiklik bileşik olarak bilinmektedir. Makrosiklik bileşiklerle ilgili en önemli çalışma, 1967' de C.J. Pedersen' in taç eterlerle ilgili yaptığı çalışmadır (Pedersen, 1967). Bu çalışmanın ardından supramoleküler kimya alanında büyük bir aşama katedildi. C. J. Pedersen, Jean –Marie Lehn ve Donald J. Cram bu alandaki çalışmalarıyla supramoleküler kimyanın büyük gelişimine katkılarından dolayı 1987' de Nobel Kimya Ödülü' ne layık görülmüşlerdir.

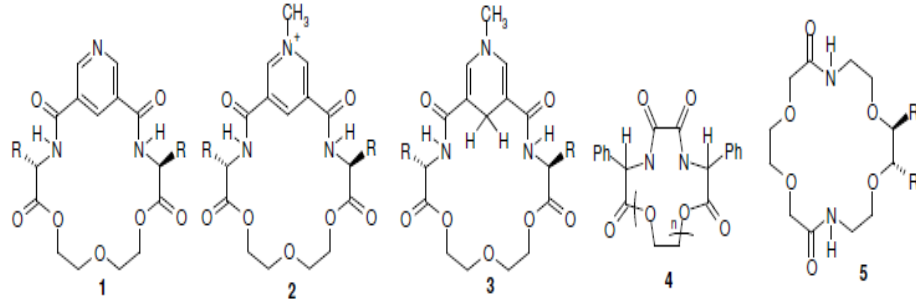
Kimyacılar Pedersen' in çalışmasından beri bilinen ilk sentetik makrosiklik bileşiklere ek olarak enzimatik ve diğer reaksiyonlarda, kiral tanıma çalışmalarında model olabilecek asimetrik türevlerini sentezlemişlerdir (Pedersen, 1967). Bu tarihten itibaren kiral makrosikliklerin sentezi ve tasarımı, spesifik kimyasal değişimleri gerçekleştirmek üzere birçok araştırmacı tarafından başarılı bir şekilde yapılmıştır (Cram ve ark., 1978; Curtis ve ark., 1977; Lehn ve Sirlin, 1978; De Vires ve Kellog, 1978; Prelog, 1978).

İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler 1972' de Wuld ve Geata tarafından rapor edilmiştir (Wuld ve Geata, 1972). Bu tarihten itibaren çok sayıda kiral makrosiklik bileşik sentezlenmiştir. İlk olarak Cram ve araştırma grubu 1973' te kiral binaftil makrosiklik bileşikler hakkındaki mükemmel çalışmalarını yayımladılar (Kyba ve ark., 1973). Bundan kısa bir süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kiral taç eterlerin sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar (Curtis ve ark., 1977; De Vires ve Kellog, 1978).

1.2. Makrosiklik Amit Bileşiklerinin Sentezi

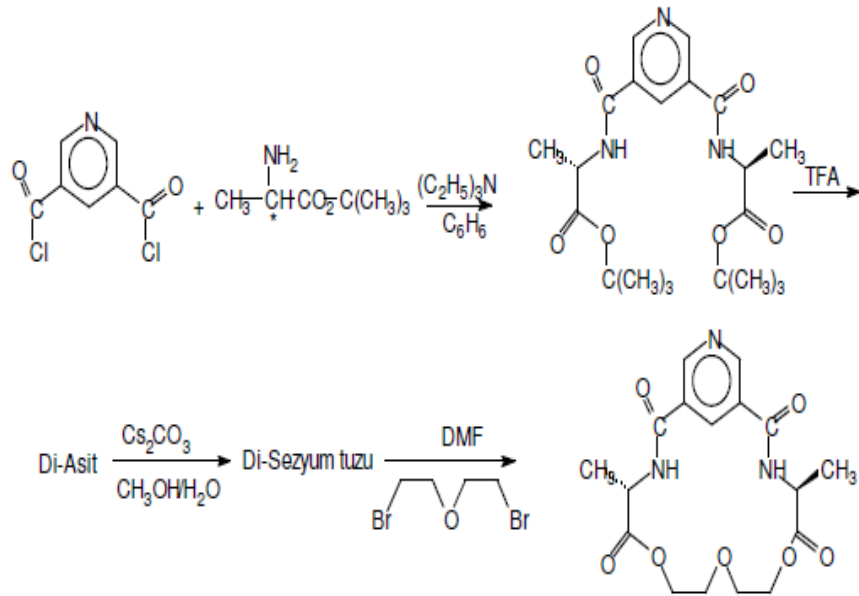
Yapısal seçiciliğin sebeplerini anlamak ve yapısal seçiciliği arttırmayı sağlamak için birden fazla makrosiklik ligant sentezlendi.

Joliey ve arkadaşları tarafından yayınlanan derlemede (Joliey ve ark., 1982), 1980' in sonuna kadar olan kiral makrosiklik ligantlar üzerine olan sentetik çalışmalar özet olarak verilmiştir. Derlemede, binaftil birimleri içeren makrosiklik ligantlar, karbonhidrat birimleri içeren, tartarik asitten türetilen, amino asitlerden türetilen, diğer kiral asitlerden türetilen ve çeşitli kaynaklardan türetilen kiral makrosiklik ligantlar başlıkları altında sentezleri ve kullanım alanları verilmiştir.



Şekil.1.8. Farklı tasarımlı kiral makrosiklik amitler

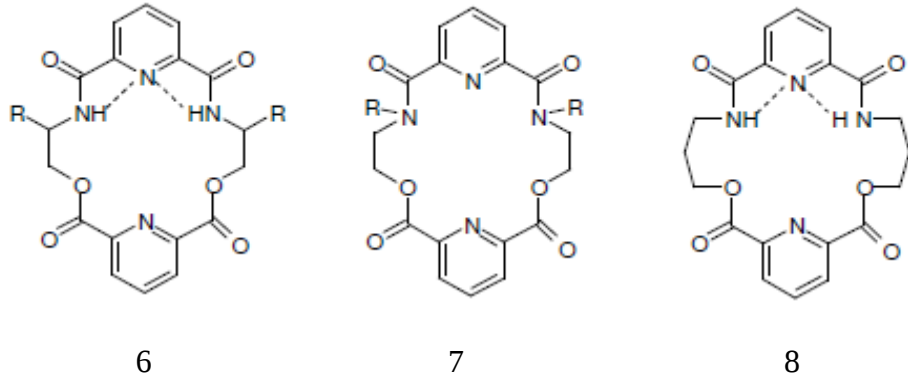
1 nolu bileşik L-alanin tert-bütıl esterı ve 3, 5- prıdındıkarbonıl klorürle benzen içinde, trietil amin varlığında şekil.1.9.' a göre sentezlenmiştir.



Şekil.1.9. 1 nolu makrosiklik amitin sentezi

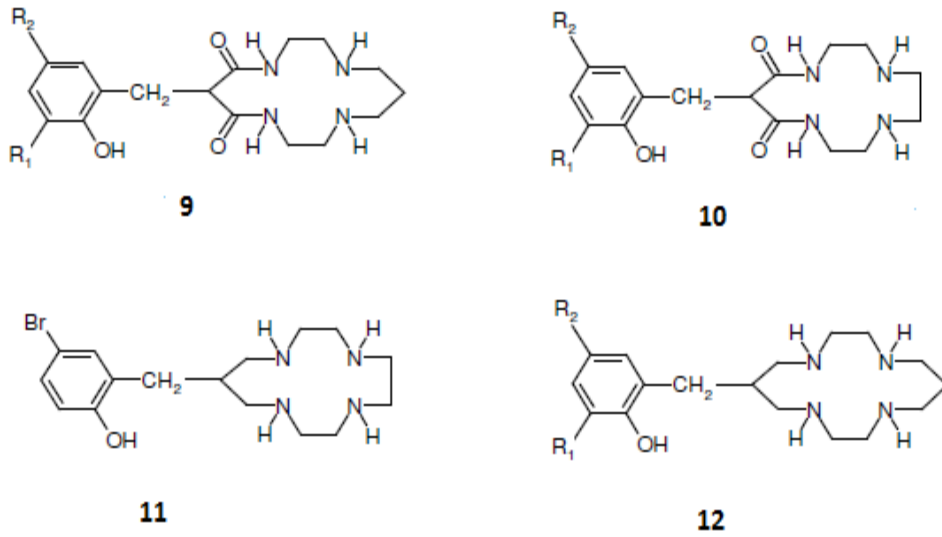
Moberg ve araştırma grubu, 2,2'- dipiridilmetan birimi içeren makrosiklik amitlerin yapı ve sentezleri üzerine çalışma yapmışlardır (Moberg ve ark., 1991).

Kumar ve araştırma grubu, sentetik iyonoforlar olarak pridin, diamit, diester reseptörlerin moleküler organizasyon ve Ag^{+1} seçiciliği üzerine amit sübstitüentlerin etkisini çalışmışlardır (Kumar ve ark., 1996).



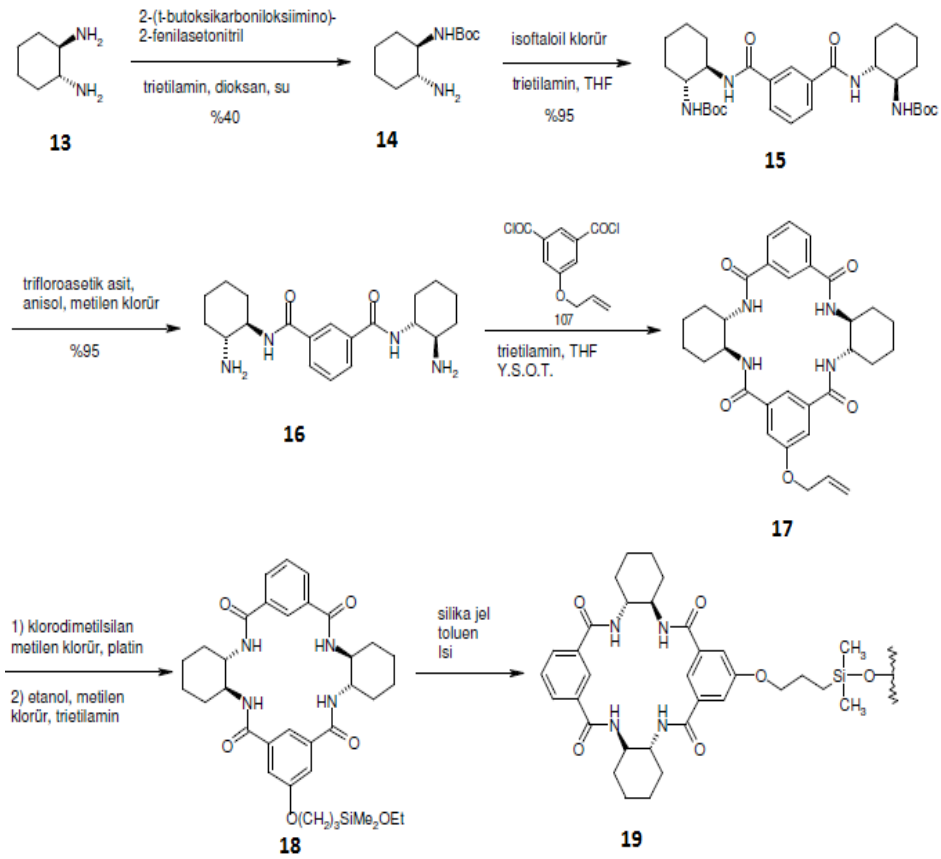
Şekil.1.10. 6, 7, 8 nolu amit sübstitüentler

Kou ve çalışma grubu, amit grupları içeren makrosiklik ligantlarla Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin oluşumu üzerine çalışmalar yapmışlardır (Kou ve ark., 1997).



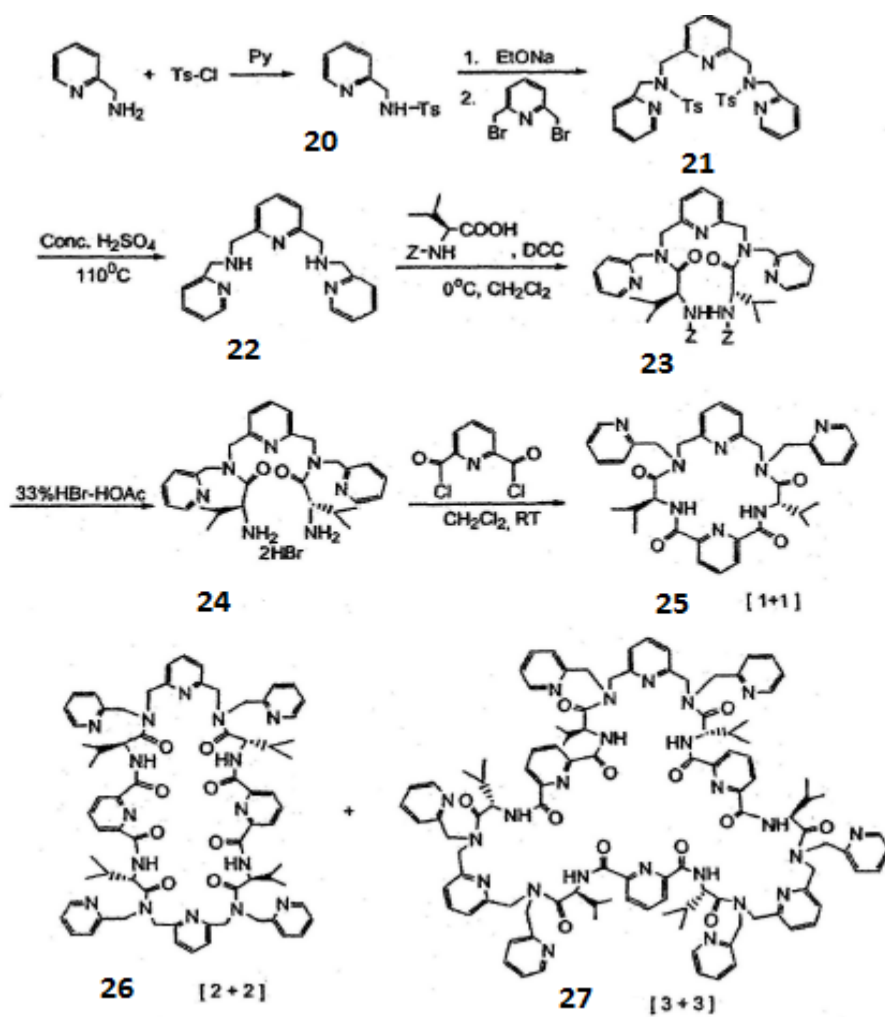
Şekil.1.11. Amit grupları içeren teraaza ligantlar ve poliaminler

Bradshaw ve çalışma arkadaşları, sıvı kromatografisinde durağan faz materyali olarak kiral makrosiklik dibenzodisiklohegzantetraamit bileşiğinin sentezi üzerine çalışmışlardır (Hu ve ark., 1999).

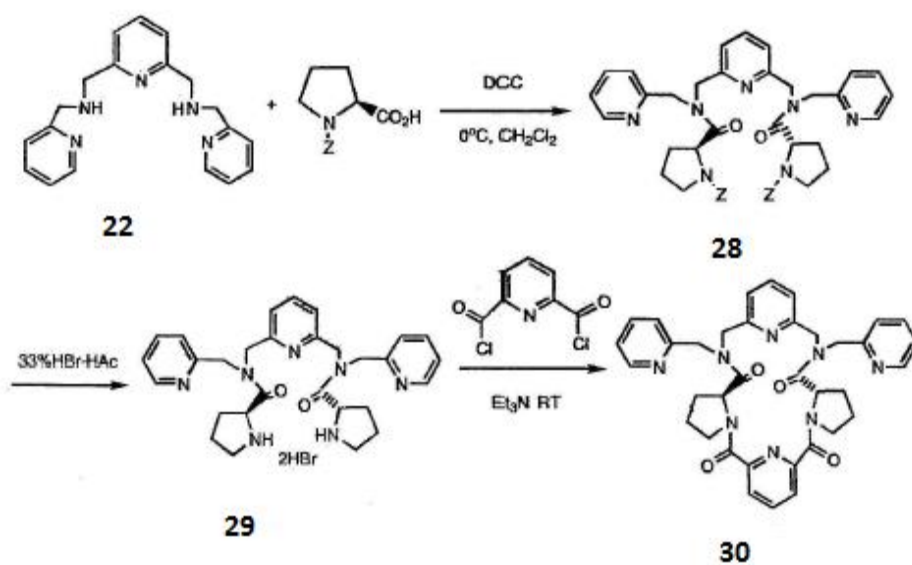


Şekil.1.12. Kiral faz 19'un alliloksi sübstütüe kiral makrosiklik tetraamit 17' den sentezlenmesi

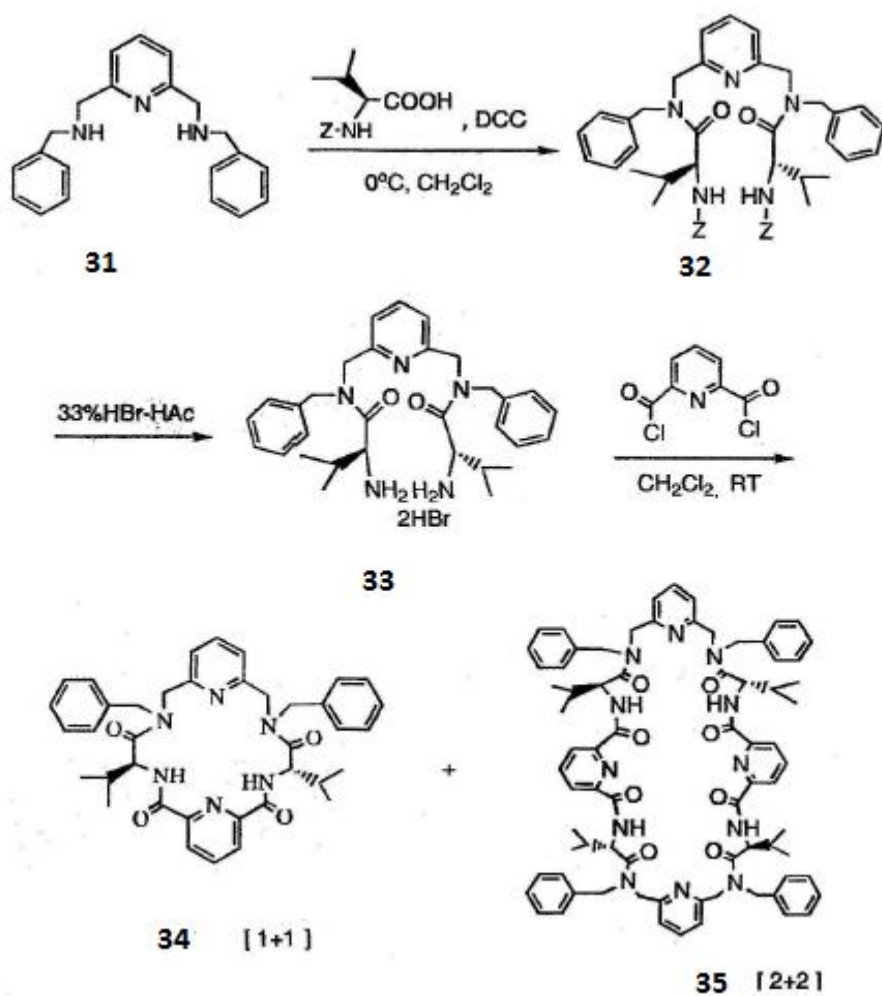
Bhattacharyya ve çalışma grubu, yedi kiral makrosiklik poliamit sentezi ve amino asit türevlerine karşı enantiyomerik tanımları üzerine çalışmışlardır (Bahttacharyya ve Nilson, 2001). Elde edilen yeni yedi kiral poliamitler, siklopeptitlere benzer amit grupları içerdiklerinden siklofanlar veya siklopedopeptitler olarak gruplandırılabilirler (Bailey ve ark., 2001; Wandelstrof ve Kramer, 1997). Ayrıca halka içine ve yan kola inşa pridin birimleri yanaşmıştır, bu da pridil azotlarının proton alıcısı olarak davranmasını sağlamış ve halkaya rijitide sağlamaktadır (Ranganathan ve ark., 1998).



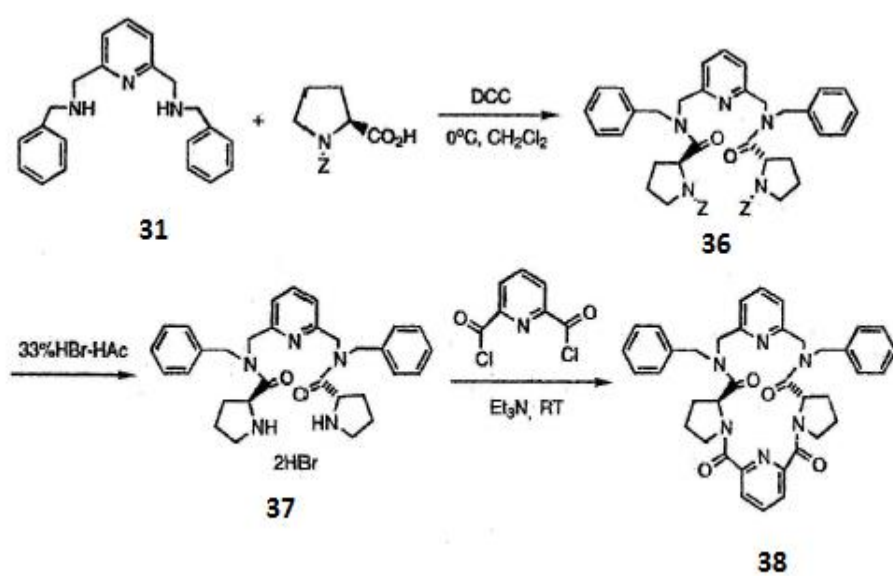
Şekil.1.13. 25-27 makrosikliklerin sentezi



Şekil.1.14. 30 nolu makro molekülün sentezlenmesi

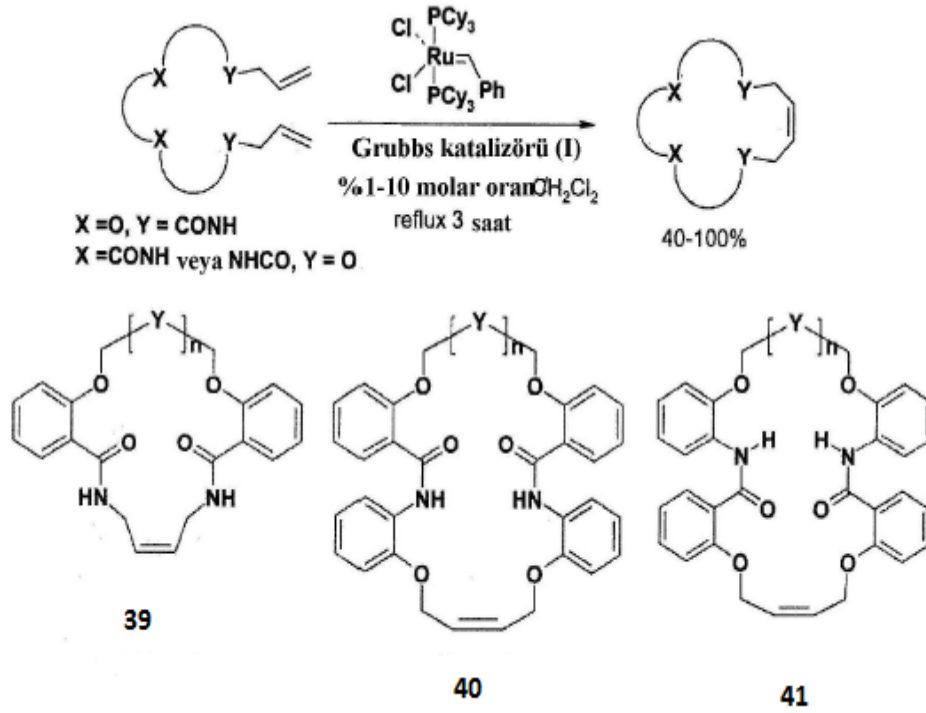


Şekil.1.15. 34 ve 35 nolu makro moleküllerin sentezi



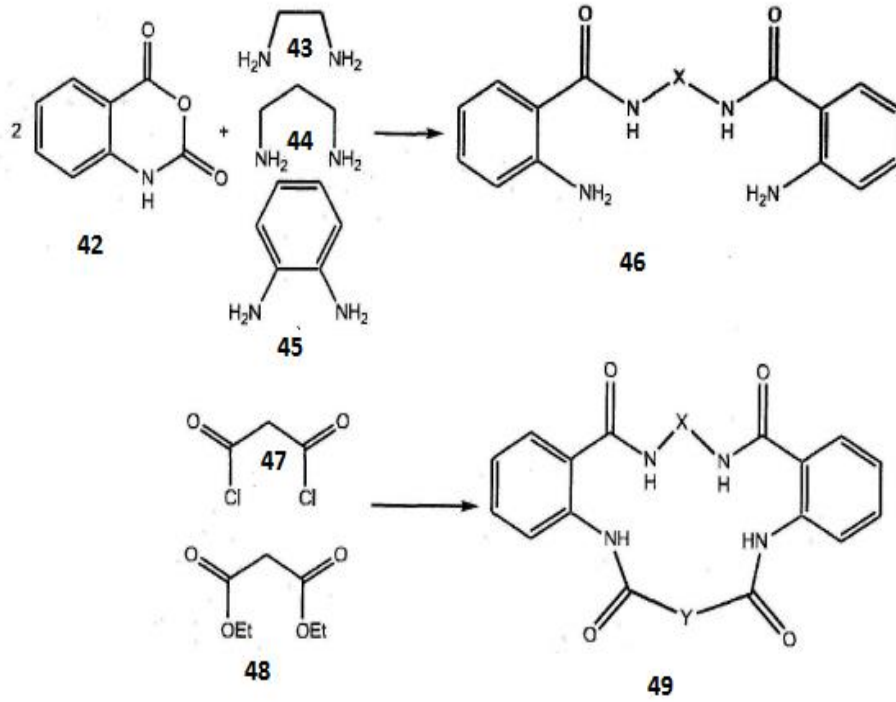
Şekil.1.16. 38 nolu makro molekülün sentezi

İbrahim ve çalışma arkadaşları, ω -dien içeren diamidlerin RCM' ni (halka kapama metatesis) katalizör kullanarak 16-18 üyeli makrosiklik taç amitlerin sentezini yapmışlardır (İbrahim ve ark., 2003).



Şekil.1.17. Sentezlenen bazı makrosiklik taç amitler

Swamy ve çalışma arkadaşları, farklı halka büyüklüğüne sahip N_4 -di ve tetraamit bileşiklerini, üç farklı diaminin, diester, asit klorürleri ve 1, 2- dikloroetanin halkalaşma tepkimesi ile sentezlemeyi başarmışlardır (Swamy ve ark., 2003).



Şekil.1.18. Dört amit grubu içeren makrohalkalar

1.3. Enantiyomerik Tanımının Önemi

1.3.1. Moleküler tanıma

Moleküler tanıma doğada genel bir olay olup aktif bir inceleme alanıdır. Biyokimyasal sistemlerde temel olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın kilit noktasıdır (Lehn, 1990).

Genetik bilgiyi geri kazanma ve depolama, enzim substrat etkileşimleri, selektif kompleksleşme ve iyonofor antibiyotiklerle hücre membranlarından metal iyonlarının taşınması ya da biyokimyasal yolla şekerlerin ve aminoasitlerin tek enantiyomerik biçimlerinin metabolizması gibi örnekler, moleküler tanımayı oluşturur. Bundan dolayı, farklı türdeki sentetik makrosikliklerin sentezi, tasarımı ve moleküler tanıma kabiliyetleri üzerindeki çalışmalar, yaşam ve materyal bilimin yoğunlaştığı alanlardan biridir. Özellikle, optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin kiral bileşiklerle enantioselektif etkileşimi, epey dikkat çekici hale gelmiştir (Zhao ve Hua, 2000).

1.3.2. Enantiyomerik tanıma ve genel prensipler

Enantiyomerik tanıma, özel bir moleküler tanımadır. Moleküler reseptörün, farklı yeteneği olan kiral molekülün enantiyomerleri ile kompleks yapması kuralına dayanır (Marchi-Artzner ve ark., 1998; Bohanon ve ark., 1999; Pu, 2004; Hembury ve ark., 2008).

Yeni model sistemlerin enantiyomerik tanıma çalışmaları, karmaşık biyolojik sistemlerin seçiciliğinin anlaşılmasında esastır. Bu sebeple, küçük kiral moleküller için yeni kiral sistemlerin tasarımı ve sentezi, farmasötik, enantiyoselektif sensörler, katalizörler ve öteki moleküler cihazların geliştirilmesi için yeni bakış açıları sunmaya yardımcı olabilir (Horvath ve ark., 2000; Qing ve ark., 2009; Demirtaş ve ark., 2009; İzatt ve ark., 1994; Tang ve ark., 2006; Su ve ark., 2009).

Kiral aminler, protonlanmış aminler ve amino asitler, çok çeşitli biyolojik işlemlerin temel yapıtaşlarıdır. Ayrıca, bu kiral bileşikler, farmasötiklerin ve diğer kiral moleküllerin tasarımı ve sentezinde önemli rol oynar. Bu sebeple bu bileşiklerin enantiyomerik tanımları çok önemlidir.

Kiral amino asitler ve aminler için bir kiral tanıma yeteneğine sahip reseptörlerin tasarımı, dikkat çekici olmakla birlikte, amino bileşiklerin kiral makrosiklik ligantlar tarafından enantiyomerik olarak tanınması üzerinde çok çalışıldığı bildirilmiştir (Chadwick ve ark., 1984; Köylü ve ark., 2011; Demirtaş ve ark., 2009; Fitzmaurice ve ark., 2002; Diederich, 1988; Aral ve Karakaplan, 2005; Aydın ve ark., 2009). Özellikle C₂-simetrik ligantlar kiral tanımda yaygın olarak kullanılmaktadır (Kizirian ve ark., 2003; Turgut ve ark., 2009). Amid birimleri genellikle hidrojen moleküllerinin ve alıcı atomların (Zhang ve ark., 2014) taşınmasından dolayı hem anyonlara hem katyonlara karşı yüksek afiniteye sebep olan reseptör moleküllerinin bağlanma boşlukları olarak kullanılmaktadır.

Enantiyomerik tanımda, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makrohalkaların niteliklerine bağlıdır. Bu makrohalkalar bazı enantiyomerik substratlarla etkileşime girerek, kararlı kompleks oluşturur. Bu kiral makrosikliklerde var olan kiral engeller, konuk-konukçu komplekslerinden bir tanesinin kararlılığını ötekine göre azaltabilir. Oksijen ve azot içeren makrosiklik halkalar, amonyum katyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturdıklarından dolayı, bu güne kadar çalışılan enantiyomerik substratlardan çoğu amin bileşikleridir (Goldberg, 1984; Nagana ve ark., 1978).

Enantiyomerik tanıma özelliklerinden dolayı birçok kiral makrosiklikler sentezlenmiştir. Bunlarla enantiyomerik tanıma yönelik uygulamalar yapılmıştır. Herhangi bir kiral makrosiklik konukçu, enantiyomerlerle kompleks ortaya çıkardığı sürece, potansiyel olarak bir enantiyo seçiciliğe sahiptir. Bununla birlikte, enantiyomerik tanımanın önemi, büyük ihtimalle farklı faktörlere bağlıdır.

Cram ve arkadaşları tarafından bildirilen kiral tanımanın uygulanması hususundaki öncü çalışmalardan bu yana çok sayıda kiral makrosiklik ve kompleks yapılı ligantlar sentezlenmiş ve rasemik bileşikler için enantiyomerik tanıma üzerine çalışılmıştır (Park ve ark., 2012; Sipos ve ark., 2012; Howard ve ark., 2013; Bako ve ark., 2012; Yi ve ark., 2013; Tsioupi ve ark., 2013; Lu ve ark., 2010; Nakashima ve ark., 2000; Lee ve ark., 2010; Paik ve ark., 2013; Liu ve ark., 2014; Aral ve Karakaplan, 2005; Şeker ve ark., 2014; Guo ve ark., 2013; Deniz ve ark., 2011).

Son yıllarda ise halkalı olmayan ligantlar enantiyomerik tanıma çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır (Aral ve ark., 2013; Pal ve ark., 2015; Ulatowski ve Jurczak, 2014; Kormos ve ark., 2013; Forte ve ark., 2015; Ballistreri ve ark., 2010; Liu ve ark., 2001; Wang ve ark., 2007; Peri ve ark., 1998).

Enantiyomerik tanımayı etkileyen birtakım genel kurallar aşağıda verilmiştir.

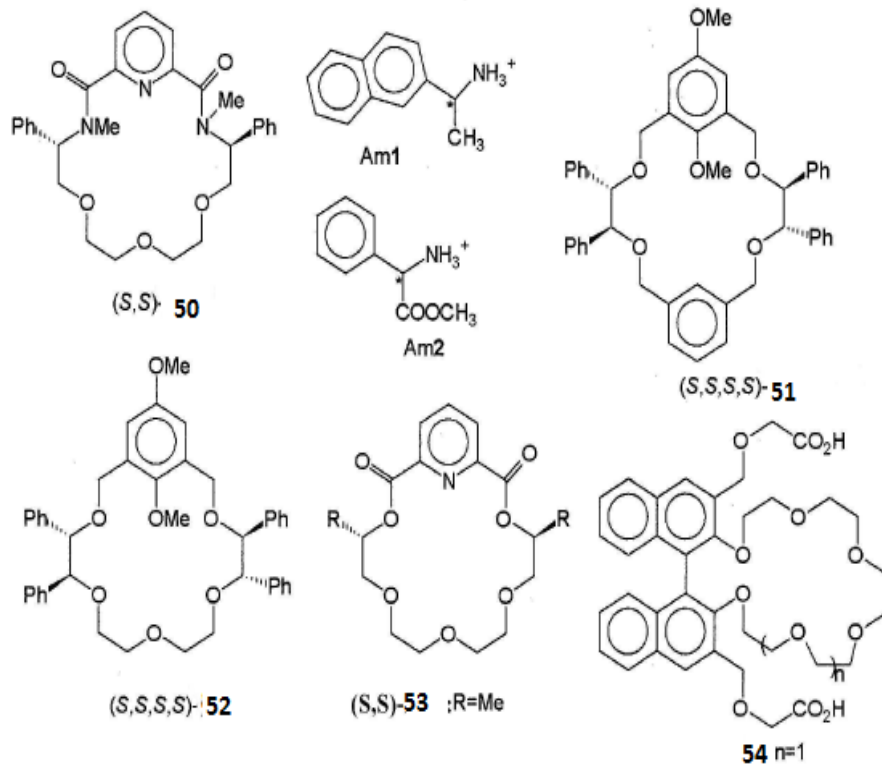
1.3.3. Enantiyomerik tanıma için temel gereksinimler

Enantiyomerik tanıma, kiral bir reseptör veya kiral bir matriks ile konuk enantiyomerler arasındaki seçiciliği kapsayan moleküler tanımanın özel bir durumudur.

Konukçu molekül olarak kullanılan kiral makrosiklik bileşiklerin enantiyomerik tanıma yapabilmesi için birinci kural; konukçu ile konuğun kararlı kompleks oluşturmasıdır. Eğer kompleksleşme yoksa herhangi bir tanıma gözlenmez. Enantiyomerik bir tanımanın olmaması, her iki enantiyomer ile kiral makrosiklik bileşik arasındaki bağlanma enerjilerinin eşit düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır.

Kromatografik deneylerde, iki enantiyomer kromatografi kolonunda eş zamanlı olarak geçer. Çünkü, kiral makrosiklik ile enantiyomerlerden birinin önemli bir etkileşimi yoktur (Gasparrini ve ark., 1995; Kuhn ve ark., 1992).

^1H NMR titrasyonu ile tespit edilen logK değerleri, kiral makrosiklik (S, S)-50' nin 5:5 (v:v) CDCl_3 / CD_3OD çözücü sisteminde, α -(1-naftil) etil amonyum iyonu ile (Neal) çok zayıf etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu durumda herhangi bir tanıma gözlenmemiştir (Huszthy ve ark., 1991). Bu sonuç CD_2Cl_2 'deki serbest aktivasyon enerjisinin (ΔG) ölçümüyle desteklenmiştir. Ligand (S, S)-50' nin, R ve S Neal (sırasıyla 11.3 ve 11.2 kcal/mol) ile hemen hemen aynı ΔG değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil.1.19. Kiral tanıma çalışmalarında kullanılan bileşikler

Konukçu ve konuk türler arasındaki etkileşim, diastereomerik kompleksler yapılırken, konukçunun uygun bir konformasyonu ile sonuçlanır ki; bu da konuk türüne karşı enantiyomerik tanımayı sağlamada, konukçu makrosiklikte konuğa karşı tanıyıcı bir çevre oluşturur. Ayrıca ileri derecede kiral tanıma ile sonuçlanan, kararlı komplekslerin oluşumu, enantiyomerlerin serbest dönmesini ve diğer hareketlerini engeller.

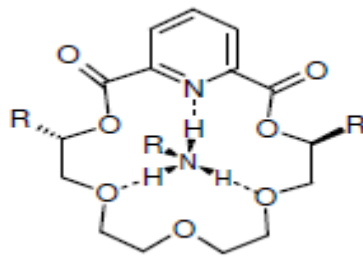
Enantiyomerik tanıma, kiral olarak konukçu makrosiklik ile konuk moleküllerinin asimetrik kısımlarındaki, sterik engelden kaynaklanmaktadır. Konukçu ile konuğun iki enantiyomeri arasındaki farklı sterik engelleme, konukçunun enantiyomerlerinden birini farklı derecede tanımasıyla sonuçlanır.

Enantiyomerik tanıma ve ayırmada, kiral makrosiklik bileşiklerin etkinliği, bu makrohalkaların konuk enantiyomerlerle etkileşim sırasında sundukları koordinasyon yüzüyle yakından ilişkilidir. Etkili bir tanıma ve ayırma yapmak amacıyla, makro halkaya değişik yapıları kiral elemanların girişiyle, farklı enantiyomerler için farklılık oluşturmaktadır.

Örneğin; Cram ve çalışma grubu, tasarladıkları binaftil içeren makrosiklikle, aminoasitlerin rezolüsyonunu başardılar (Cram ve ark., 1975; Helgeson ve ark., 1973). Konukçunun halka kısmı, amonyum iyonunu bağlama kabiliyeti göstermektedir. Pendant kollardaki iki karboksil grubu, sırası ile taç halkanın altında ve üstünde bulunur. Bunlardan biri, hidrojen bağıyla aminoasidin karboksil grubunu bağlarken; diğeri bağlı aminoasidin amonyum iyonu ile bir iyon çifti vermek üzere bir anyon görevi yapar. Binaftil birimleri, kompleksleşmiş amino asidin asimetric merkezine bağlı hidrojenlerin kavite içerisine koyulmasına karşı kiral bir engel oluşturmaktadır. Hem kromatografik, hem de çözücü ekstraksiyon deneyleri ile 54' ün valin için iyi bir rezolüsyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (Helgeson ve ark., 1973; Cram, 1974).

Kiral konukçu-konuk sistemlerde kompleks oluşumunda zıt etkiye sahip iki tür etkileşim vardır. Bunlar; makrosiklik reseptörler ile konuk enantiyomerler arasında bağlanma esnasındaki etkileşimler ve konuğun kiral merkezindeki gruplarla makrosiklik ligantlar arasındaki sterik itmelerdir. İlki kompleks kararlılığını arttırırken, öteki azaltmaktadır. Örneğin, Nea1 enantiyomerleri ile (S, S)-53 makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosikliğin iki oksijeni ile amonyum katyonunun üç hidrojenini kapsayan tripod hidrojen bağıdır (Izatt ve ark., 1992; Davidson ve ark., 1985).

Kiral gruplar arasındaki sterik itmenin farklı derecesi, iki enantiyomer arasındaki kompleksleşme kararlılığında, farklı derecede azalmaya sebep olur. Bu durumda enantiyomerler arasında bir ayırt edicilik (discrimination) ortaya çıkar. Bağlanma esnasında etkileşimler önemlidir. Çünkü kararlı komplekslere sebep olur. Diastereomerik kompleksler meydana gelirken, sterik etkileşimin rolü sonucunda konukçunun konformasyonundaki farklı düzenlemelere tanıma (discrimination) sağlanır.

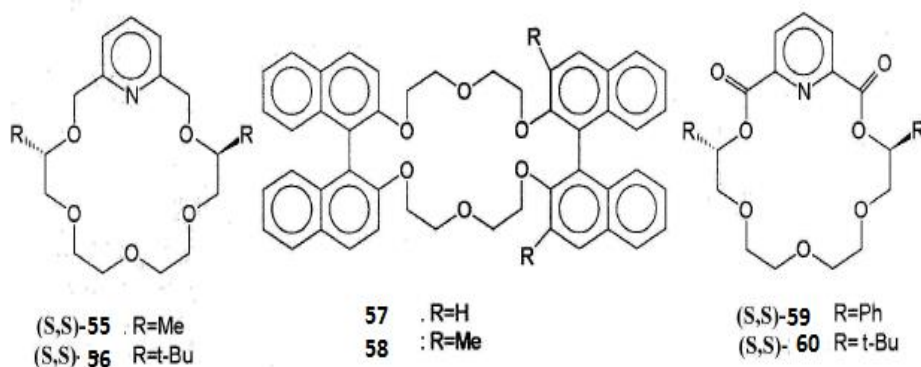


Şekil.1.20. Üç nokta hidrojen bağı

1.3.4. Kiral sübstitüent hacimliliği

Kiral merkez veya merkezlerdeki sübstitüentlerin büyüklüğündeki bir artış, geniş kiral engellere, makrosiklik moleküllerde aşırı sterik itmelere sebep olacağından, sonuç olarak bu oluşum enantiyoselektivitede bir artış meydana getirir.

Ligant 55' teki metil grubu, 56' daki gibi t-bütillle yer değiştirdiğinde, sübstitüentlerin büyüklüğünü arttırdığından konuk Nea1 için çok büyük enantiyoseçicilik elde edilmektedir. Ligant 56, 1: 9 CD₃OD / CDCl₃ çözücü sisteminde, Nea1 enantiomeri için 0,71' lik bir $\Delta(\log K)$ değeri elde edilirken; 55 için elde edilenden çok daha yüksektir. [$\Delta(\log K)(\text{MeOH}) = 0,24$] Farklı çözücü kullanıldığı için, 56 Nea1 sistemi için elde edilen $\Delta(\log K)$ değerleri, enantiyomerik tanıma üzerine olan etkisinden beklenilmeyecek kadar $\Delta(\log K)$ artışı sebebiyle, 0,24' ten 0,71 artan $\Delta(\log K)$, sübstitüentin artan hacimliliğinin etkisine bağlanabilir (Izatt ve ark., 1994).



Şekil.1.21. 55 ve 60 makro bileşiklerin yapıları

Kiral yapıda hacimli gruplar içeren tüm kiral makrosiklikler yüksek enantiyoselektivite göstermezler. Eğer bir sübstitüent makrosiklik ligandın enantiyomerlerle kararlı bir kompleks oluşturmasını önleyecek kadar büyükse, enantiyomerik tanıma görülmez. İki t-bütill grubu içeren 60 nolu ligand büyük sübstitüentli kiral makrosikliğe örnek gösterilebilir. Nea1 enantiyomer çiftinden her biri ile 60 arasındaki etkileşim CD₃OD / CDCl₃ 1:9' luk çözücü sisteminde çok zayıf olarak gözlenmiştir (Izatt ve ark., 1994; Huszthy ark., 1991). Bu nedenle kiral konukçu ve konuk moleküllerdeki itici etkileşimlerin, sübstitüentlerin büyüklüğü, kompleksleşmeyi engellemeyecek bir büyüklükte olması gerekir.

Makrosiklik reseptörlerle enantiyomerik tanımanın ikinci kuralı: bir makrosiklikte artan kiral engeller, genellikle ileri derecede bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanır (Sünkür, 2008).

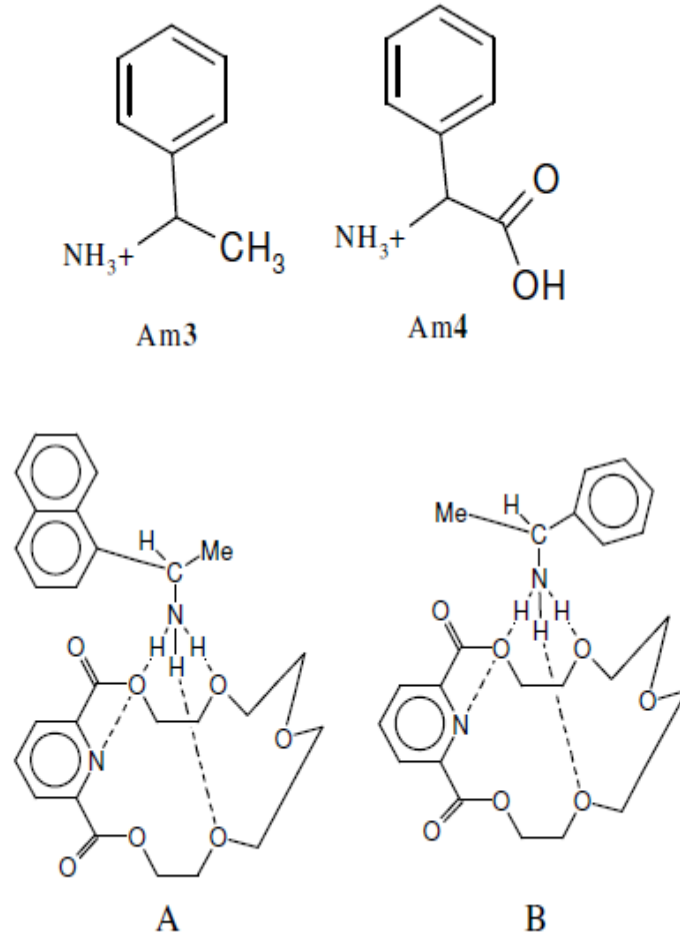
1.3.5. Sınırlı konformasyonel esneklik

Etkili bir etkileşme ile konukçu-konuk komplekslerinin konformasyonlarının tam olarak uyuşması, konuk enantiyomerlerine karşı optimum tanıma ile sonuçlanır. Bu da kiral konukçu moleküllerinin ayırt edicilik (discrimination) işlemlerinde kullanılmasına olanak sağlar. Öte yandan konukçunun konformasyonu fleksibil ise, hem enantiyomerler makrosiklik ligantla uygun bir pozisyonda etkileşebilirler; hem de kiral merkezler tarafından oluşturulan büyük sterik engeller ortadan kalkar. Tanımanın derecesi bu nedenle azalır. Böylece etkili enantiyomerik tanımanın diğer bir kuralı; daha fleksibil konukçu moleküller daha iyi enantiyomerik tanıma oluşturur.

Genellikle, diastereomerik komplekslerin tam fix olmuş (sabit) konformasyonel yapıları iki etkene bağlıdır:

- I. Makrosiklikler oldukça rijid olmalıdır. Rijid bir makrosiklik, konformasyonunu kompleksleşme süresince kolay bir şekilde değiştiremez, rijid kompleksleşme ile sonuçlanır.
- II. Çok noktalı bağlanmanın getirdiği bir etkileşim de kompleks yapısının rijit olmasına sebep olur.

(S, S)-53, Nea1' e karşı $[\Delta(\log K)(\text{MeOH}) = 0,41]$ (S, S)-55 $[\Delta(\log K)(\text{MeOH}) = 0,24]$ dan daha yüksek derecede kiral tanıma göstermektedir. (S, S)-53' ün, (S, S)-55 ligandından farklı olarak iki karbonil oksijen atomu bulunmaktadır. Ek olarak iki karbonil oksijeninin moleküler rijiditeyi arttırmasından ötürü, (S, S)-53 daha ileri derecede bir tanıma göstermektedir (Izatt ve ark., 1994). Daha az fleksibil 9 tarafından enantiyomerik konukların kompleksleşmesindeki entalpi ve entropi değişimleri, daha çok fleksibil 55' dekinden daha farklıdır. Fleksibil (S, S)-55 ile (R)-Nea1' in güçlü etkileşimi, (S)-Nea1 ile mukayese edildiğinde, makrosiklik ligandın esnekliğinden dolayı, büyük bir konformasyonel entropi kaybıyla sonuçlandığından, enantiyoseçicilikte azalmaya sebep olmaktadır. Kimyasal kaymanın farklı yöndeki değişimi sonucu, Nea1 ile FMA' nın diketopridino -18-taç-6 (61) ile diastereomerik komplekslerinin konformasyonu Şekil.1.22. A ile B' de gösterilmiştir (Zhu ve ark., 1992).



Şekil.1.22. 61-Nea1 (A) ve 61-FMA (B) komplekslerinin şematik gösterimi

Makrosiklik bileşiklerle enantiyomerik tanımanın üçüncü kuralı şu şekilde tanımlanabilir: Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği, yüksek derecede enantiyomerik tanıma ile sonuçlanır. Bu şekilde sınırlı konformasyonel esneklik, genelde makrosikliklerin büyüklüğünden ve konuk-konukçu moleküller arasındaki çok noktalı çekim etkileşimleri ihtimalinden ortaya çıkmaktadır. Bazı durumlarda konuğa göre yüksek orandaki ligand büyüklüğü, konukla bağlanma enerjilerini azaltabileceği ve bunun da düşük enantiyoseçiciliğe; ya da seçiciliğin tamamıyla ortadan kalkmasıyla sonuçlanır. Bu yüzden düşük konformasyonel esneklik, makrosiklik reseptörün aşağıda tartışıldığı gibi, yalnızca konuk moleküllerinin uygun tamamlayıcısı ve elektrostatik yüzeye sahip olduğunda tercih edilir.

1.3.6. Yapısal tamamlayıcılar

Enantiyomerik tanımada, yapısal tamamlayıcılar konukçu-konuk molekülleri arasında elektrostatik etkileşimler olduğu zaman, diastereomerik kompleksler farklı kompleksleşme enerjisine sahip olur. Bunun gerçekleşebilmesi için, konukçu-konuk

moleküllerinin kiral grupları arasında sterik etkileşimlerin olması gerekmektedir. Bununla beraber diastereomerik kompleksler, eğer aşağıdaki durumlardan biri oluşursa yapısal tamamlayıcılara sahip olmazlar.

(1) İki enantiyomer arasında herhangi bir bağlanma enerjisi farkı oluşturmayacak kadar konukçu ve konunun kiral gruplarının birbiriyle etkileşmemesi ya da itme etkileşimlerinin çok zayıf olması halinde;

(2) Makrosiklik konukçuda çok sayıda süstitüentin bulunması veya kiral merkez/merkezlerde çok geniş süstitüentlerin olması, makrosikliklerin konuk enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturamaması halinde.

Örneğin, 60 reseptöründe de görüldüğü gibi kiral yapıda süstitüent çok büyüktür. (S, S)-60' ın büyük t-bütil grupları, Neal enantiyomeri ile oldukça zayıf bir etkileşime sebep olur. Herhangi bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanmaz (Izatt ve ark., 1994; Zhu ve ark., 1992). Bundan dolayı yapısal tamamlayıcı olmayan etkileşimler, herhangi bir enantiyomerik tanımanın olmamasına sebep olur. Bir kiral makrosiklik reseptörün konuk enantiyomerlerinden biriyle kararlı bir kompleks ve diğeriyle daha az kararlı kompleks oluşturabilmesi, stereokimyasal yapısal bir tamamlayıcıya sahip olması ile mümkün olur.

Bundan dolayı enantiyomerik tanıma için dördüncü kuralı şöyle ifade etmek mümkündür: Yüksek derecede enantiyomerik bir tanıma oluşturmak için, kiral makrosiklik bileşik konuk enantiyomerlere karşı stereokimyasal bir yapısal tamamlayıcıya sahip olmalıdır.

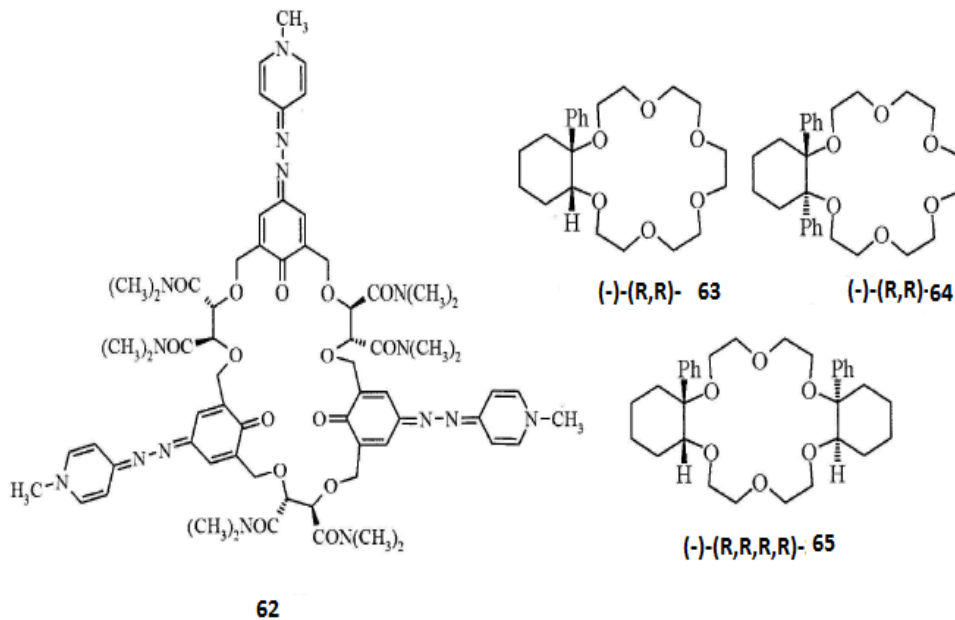
1.3.7. Kiral makrosiklik reseptörlerin simetrisi

Makrosiklik reseptörlerin simetrisinin kiral tanıma üzerine etkisi, ilk kez Löhr ve Vögtle tarafından incelenmiştir (Löhr ve Vögtle, 1985). Kiral azomerocyanin içeren makrosiklik 62 sentezlenerek (Hollmann ve Vögtle, 1984), enantiyomerler arasında ayırt edicilik özelliği incelenmiştir.

Reseptör 62 ile, konuk enantiyomerlere karşı gözle görülür bir kiral ayırt edicilik elde edilememiştir. Kiral tanıma eksikliğinin, 62' nin D_3 - simetrisinden kaynaklandığı ön görülmüştür (Löhr ve Vögtle, 1985). Makrosikliklerin D_3 -simetrisi, her bir tarafın üzerindeki üç çeşit sterik engelle sağlanır. Şekil.1.24' teki (a ve b) deki konukçu-konuk karşılaşmalarında, orta boy büyüklükte süstitüent (M) ve küçük boy (S), D_3 konukçuyla sterik itmelerde bir fark oluşturmadan yerleri değiştirilebilir. Bundan dolayı D_3 -simetrik ligant substratların R ve S formları arasında ayırt edici farklı steriksel bir

çevre meydana getirememektedir. D₃-simetrik makrosikliklerle, enantiyomerik konukların etkileşmesi, R ve S konfigürasyonlu konuk molekülleri ile makrosiklik arasında bağlanma enerjileri yönünden çok az fark bulunur.

C₁-simetrik kiral makrosiklik reseptörler enantiyomerik tanıma için yetersiz sterik itme sağlar. Naemura ve çalışma grubu C₁-simetrisine sahip kiral makrosikliklerin 'sideness' problemlerinden dolayı düşük enantiyoseçicilikte gösterdiğini bildirdiler (Stoddart, 1988). C₁-simetrisine sahip olan ligand 63, C₂-simetrik ligandlar 64 ve 64'ten önemli derecede daha düşük enantiyoseçicilik sergilemiştir (Stoddart, 1988). C₁-simetrik ligand 66, Nea1' e karşı hiçbir enantiyomerik tanıma göstermemektedir. Öte yandan 66'nın C₂-simetrik bir yapısal izomeri 67, Nea1' e karşı enantiyoselektivite göstermektedir. Şekil.1.24' te (c ve d) C₁-simetrik bir makrosiklikle, bir enantiyomer çiftinin sterik etkileşimleri gösterilmiştir. Şekil.1.24. (c ve d)' de görüldüğü üzere substratlar kararlı kompleks meydana getirmek için makrosiklik reseptörlerin süstitüent çıkıntısı olmayan tarafından etkileşir, diğer taraftan C₁-simetrik ligandla R ve S substratı arasındaki kiral bariyer etkileşimleri, yine de sterik itme de bir farklılık yaratır. Bununla beraber, konukçu makrosiklikle konuk moleküllerinin etkileşimi, kiral engellerin rolünün en aza indirildiği taraftan, yani düşük derecede kiral tanımayla sonuçlanan, kiral engellerin çıkıntı yaptığı, makrosikliğin farklı yüzeyinde ortaya çıkar.

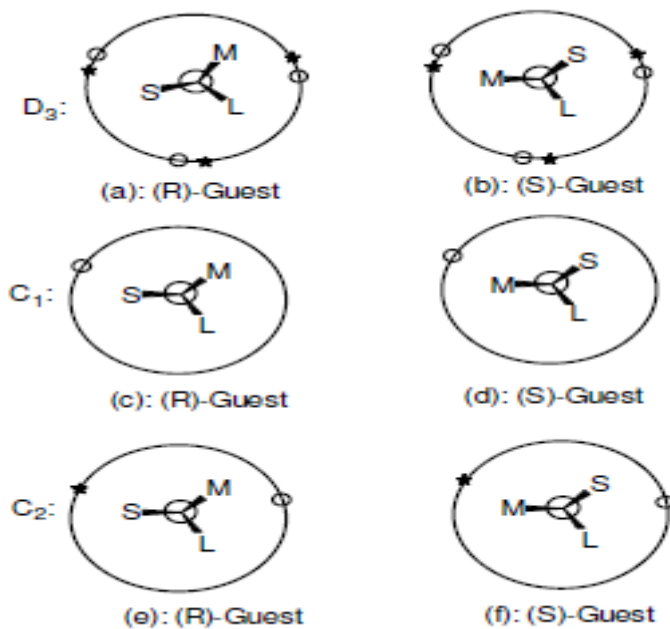


Şekil.1.23. 62 ve 65 nolu makro moleküllerin yapıları

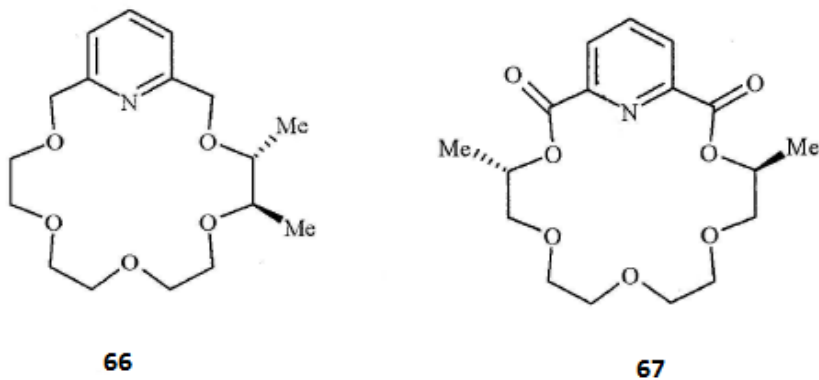
C₂-simetrik makrosiklik reseptörler genel olarak iyi bir enantiyoselektivite göstermektedir. Şekil.1.24' te belirtildiği gibi, daha az bir sterik itme ile C₂-simetrik bir

kiral makrosikliklerle konuk enantiyomerlerden biri ile etkileşirken (şekil.1.24. e, f; küçük s ve orta m sübstitüenti, kiral engellere yakındır) enantiyomerlerden biri kiral engel ile daha güçlü bir itme etkileşimi ile karşı karşıya kalmaktadır. Şekil.1.24' te kiral makrosikliklerde kiral bariyer kendi rolünü oynarken substratlarla etkileşiminde bir tamamlayıcı olduğu düşünülmektedir. D_2 -simetrik makrosiklikler, C_2 -simetrik makrosiklikler gibi enantiyomer substratlarına karşı, aynı sterik etki etkileşimlerine sahip olduğu düşünülmektedir (Löhr ve Vögtle, 1985).

D_2 -simetrik makrosiklik reseptörlerin iyi kiral tanıma ortaya koyduğu, Neamura ve çalışma grubu tarafından gösterilmiştir. Still ve grubu tarafından C_3 -simetrik makrosikliklerin de iyi bir enantiyoseçicilik sergilediğini ortaya koymuşlardır (Still ve ark., 1992; McDonald ve Still, 1996).



Şekil.1.24. C_1 -, C_2 - ve D_3 -simetrik makrosiklik reseptörlerle kiral substratların etkileşimleri



Şekil.1.25. 66-67 nolu makro moleküller

Kiral makrosiklerle etkili enantiyomerik tanıma için genel kuralları kısaca özetlersek:

1. Esas olarak, kiral makrosikliklerin konuk enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturması şarttır. Şöyle ki, itici etkileşimler, enantiyomerlerden birinin kompleksleşme kararlılığını etkili bir biçimde azaltabilsin.
2. Yeteri kadar büyük kiral engel veya engelleri, genellikle yüksek derecede bir enantiyomerik tanıma sağlar.
3. Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonal esnekliği, iyi bir enantiyomerik tanıma ile son bulur. Rijid makrosiklik yapı ve çok noktalı etkileşim, kompleksin konformasyonunu uyumlu bir yapıya sahip olmasını sağlayan önemli diğer etkenlerdir.
4. Enantiyomerik tanıma için, sterik itmeleri tam olarak kullandıran makrosikliklerin kiral engelleri, kiral makrosiklikler ve enantiyomerler arasında yapısal tamamlayıcılık oluşturur.
5. C₂-, C₃-, D₂- simetrisine sahip makrosiklik reseptörler, genellikle C₁- ve D₃- simetrisine sahip olanlardan daha fazla enantiyoseçicilik göstermektedir.

Bu temel kurallar sayesinde verilen herhangi bir makrosiklik reseptörün, kiral tanıma yeteneği hakkında bir öngöründe bulunulabilir. Bu genel kurallar, yeni kiral makrosikliklerin tasarımında temel yönlendirici kurallar olarak kullanılabilir.

1.4. Moleküler Tanımının Nicel Yöntemleri

Amin ve protonlanmış amin bileşikleri ile oluşturulan enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir. Kiral organik amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanınması ilk kez Cram ve çalışma grubu tarafından çalışıldı (Cram, 1988). Onların öncü çalışmalarından sonra optikçe aktif amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanıma olayı oldukça dikkat çekici bir hale geldi (Zhang ve ark., 1997).

Taç eterlerdeki seçiciliği ve kompleksleşme kararlılığını artırmaya yönelik, çeşitli yapısal değişiklikler yapılma yoluna gidilmiştir. Taç eterler, örneğin metal ve organik katyonlara seçici olarak kuvvetli bir şekilde bağlanma kabiliyeti gösterirler (Ebmeyer ve ark., 1991; Pedersen ve ark., 1978; Izatt ve ark., 1985; Izatt ve ark., 1991).

Kiral reseptör moleküllerin sentezinin asıl maksadı konuk moleküller için moleküler tanıma çalışmalarıdır. Yeni kiral makrosikliklerin moleküler tanıma kabiliyetini ölçmede

- İnfrared (IR) Spektroskopisi
- FAB-MS
- Fluoresans Spektroskopisi
- Ultraviyole-Visible (UV-Görünür)
- Moleküler modelleme

Gibi çeşitli yöntemler kullanışlı araçlardır. Moleküler modellemenin derecesi, bu yöntemlerle sayısal olarak ölçülebilir.

1.4.1. İnfrared (IR) spektroskopisi

Moleküler tanıma çalışmalarında IR Spektroskopisi çok fazla kullanılan bir yöntemdir (Williams ve Fleming, 1995). Poliamit makrosiklikler durumunda, C = O çift bağı 1650 cm^{-1} de karakteristik bir pike sahiptir. Hidrojen bağı oluşması, konukçuyla konuk arasındaki etkileşime işaret eden pik pozisyonunun daha düşük frekansa kaymasına sebep olur.

1.4.2. FAB-MS spektroskopisi

Hızlı atom bombardıman kütle spektroskopisi (FAB-MS), yumuşak bir iyonizasyon tekniği olarak supramoleküler komplekslerin bir türü için etkilidir (Breitenbach ve ark., 1996).

FAB kütle spektrumlarından bazı konukçu-konuk sistemlerinde konukçu-konuğun 1+1 moleküler iyon pikinin meydana çıktığı görülmektedir.

1.4.3. Fluoresans spektroskopisi

Fluoresans spektroskopisinin, diğer spektroskopik yöntemlere nazaran daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir (Hamada ve ark., 2001). Bu sebeple D- ve L- aminoasit türevlerinin bu homokiral makrosiklik reseptörlerle enantiyomerik tanınması, fluoresans spektroskopisi ile ayırt edilebilir. Bu kiral ligandların kiral tanıma gösterdiği, fluoresans şiddetinden ve fluoresans maksimumundaki farklardan tespit edilebilir.

1.4.4. UV-VIS spektroskopisi

UV-Görünür spektroskopisi iyonik olmayan bağlanma ile sonuçlanan etkileşimlerin incelenmesinde genel olarak kullanılan uygun bir yoldur (You ve ark., 2001).

Reseptörle ya da substrat serbest ya da kompleksleşmiş durumda, farklı dalga boyunda ışık absorpsiyonu yaptığında ultraviyole spektrumunda λ_{max} 'taki absorpsiyon şiddetindeki farklar moleküler tanımanın hesaplanmasında yeterli olduğu tahmin edilir. UV titrasyon yöntemi, birleşme sabitinin elde edilmesinde kullanılabilir. Makrosikliğin

(konukçu) derişimi, konuğunkinden çok küçük olduğunda ($[H]_0 \ll [G]_0$) modifiye edilmiş Hildebrand-Benesi denklemi, bu şartlar altında kullanılabilir (Liu ve ark., 1999). Bu şekilde oluşan supramoleküler sistemin kararlılık sabiti, aşağıda verilen modifiye edilmiş Hildebrand-Benesi denklemine göre hesaplanabilir.

Hildebrand-Benesi Denklemi:

$$[G]_0 [H]_0 / \Delta A = 1/K\Delta\epsilon + [G]_0 / \Delta\epsilon$$

$[H]_0$ = Konukçunun başlangıç derişimi

$[G]_0$ = Konuğun başlangıç derişimi

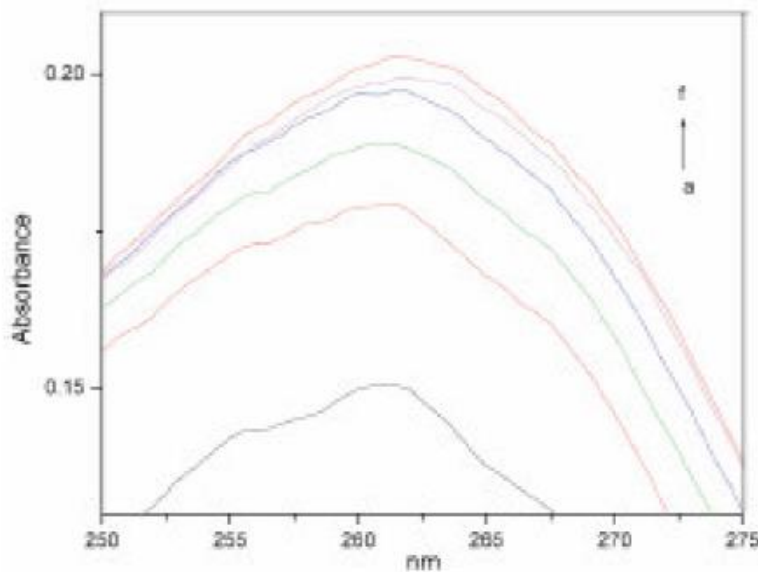
ΔA = Konuğun ilavesi üzerine konukçunun UV-Görünür şiddetinin değişimi

K = Birleşme sabiti

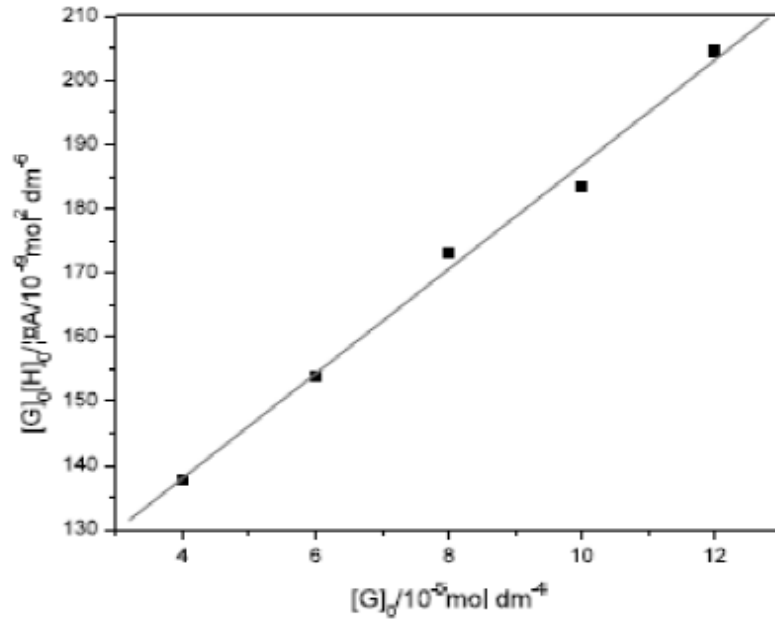
$\Delta\epsilon$ = Molar ekstinsiyon

Yöntem uygulanırken ilk olarak konukçunun belli bir derişimine karşı (genelde $1,10^{-5}$ Mol.dm³), farklı derişimlerindeki konuğun ($[H]_0 \ll [G]_0$ olacak biçimde) eklenerek dalga boyuna karşı absorpsiyon grafiği çizilir.

şekil 1.26.' da gösterileceği gibi farklı derişimlerde konuğun eklenmesi üzerine, konukçunun maksimum absorpsiyonunda buna paralel olarak düşme gözlenir. Daha sonra $[G]_0 [H]_0 / \Delta A$ oranı $[G]_0$ ' ın fonksiyonu olarak grafiğe geçilir. Buradan düzgün bir doğru elde edildiğinde (şekil 1.27.), doğrusal grafiğin eğiminden, birleşme sabiti hesaplanır. Farklı konuklar için bu şekilde hesaplanan kararlılık sabitlerinden enantiyomerik tanıma oranı ya da seçicilik oranı hesaplanır (Özer, 2007).



şekil.1.26. Farklı derişimlerdeki konuğun eklenmesi ile makrosiklin maksimum absorpsiyonundaki değişimler



Şekil.1.27. Konuk-konukçu kompleksleşmesinde $[G]_0[H]_0 / \Delta A'$ ya karşılık $[G]_0$ ' ın grafiği

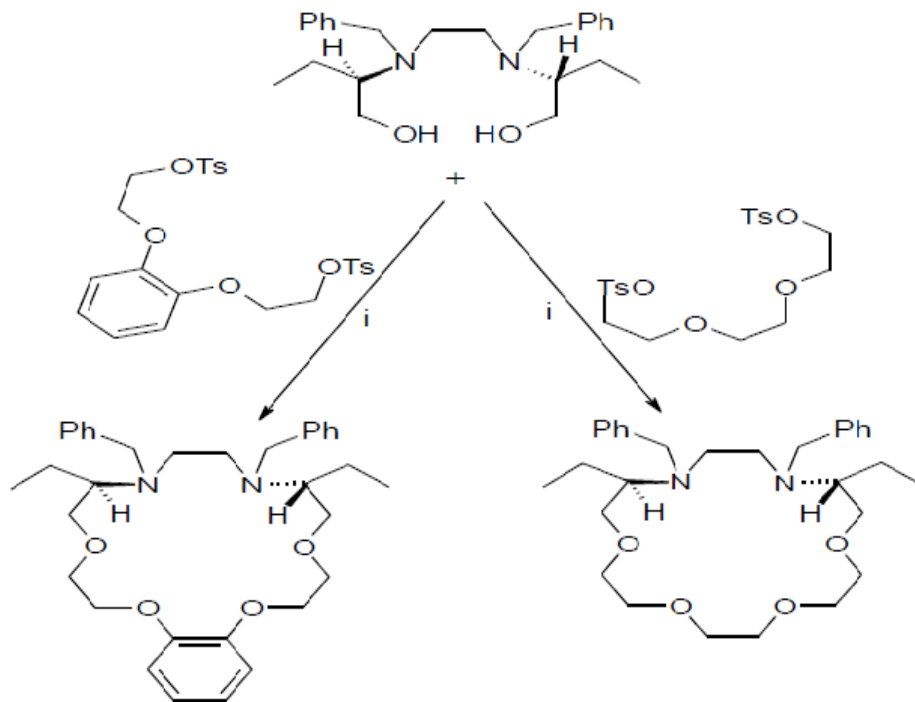
1.4.5. Moleküler modelleme

Konukçu ve konuk arasındaki etkileşim modu ve yapı çalışmalarına ek olarak bağlanmayı taklit etmek amacıyla bilgisayar modellemesi kullanılabilir. IR verilerinden konukçu ve konuğun, proton ve amit grupları arasındaki hidrojen bağlarıyla birbirleriyle etkileşimlerini görebilir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Ak (2011), ‘C₂-Simetrik Bazı Kiral Taç Eterlerin sentezi ve Uygulamaları’ çalışması adı altında; üç adet yeni kiral diaza-18-taç-6 eter türevi makrosiklik sentezleyerek α -amino asit ester tuzlarına karşı moleküler tanıma özelliklerini incelemiş ve kiralite kaynağı olarak trans-(1R,2R)-1,2-diaminosiklohegzan, (S)-propilen oksit ve (R)-stiren oksit kullanmıştır.

Turgut ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada; iki yeni C₂-simetrik kiral diaza-18-taç-6 bileşiği sentezlenerek alanin, phenilalanin ve triptofan metil esterleri hidroklorürleri ile Uv-titrasyon yöntemi ile moleküler tanıma deneyleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışmada elde edilen makrosiklik ile yüksek enantiyoseçicilik (triptofan K_L / K_D = 12.5) elde etmişlerdir. Bu seçici bağlanmayı triptofandaki indol ünitesinin sterik etkisine bağlı olarak açıklamışlardır.

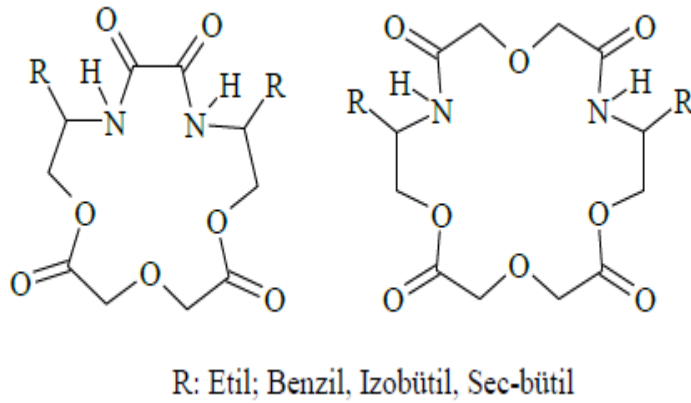


Şekil.2.1. Diaza-18-taç eter sentezi

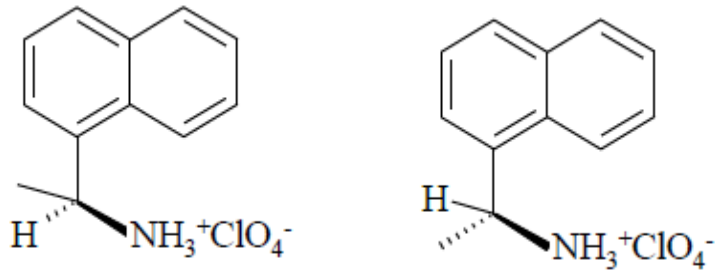
Özer (2007), yapmış olduğu çalışmada; önce makrohalkalara başlangıç maddesi olarak iki madde seçmiştir. Bunlardan biri, 4-metil-2,6-dihidroksi-metilfenol diğeri ise 2,6-bis-(hidroksimetil)-piridin Tosil klorür (TsCl) ile etkileştirilerek 2,6-bis(hidroksimetil)piridintosilat (2,6-piridindimetanoditosilat) elde edilmiş. Bu iki başlangıç maddesi 2,6-bis [2',6'-bis(hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]-metil piridin bileşiği

vermek üzere tepkimeye alınmıştır. Amino alkoller ile halkalaşma reaksiyonu sonucu üç stereojenik merkez içeren makrohalkalar elde edildi. Sentezlenen makrohalkaların yapısı ^1H , ^{13}C NMR ve iki boyutlu ^1H - ^1H - ^1H - ^{13}C korelasyonu ve DEPT spektrumları ile doğrulanmış olup son aşamada hazırlanan makrohalkalar çeşitli protonlanmış amin bileşiklerinin UV titrasyon yöntemi ile enantiyomerik tanınmasında kullanılmıştır.

Deniz ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan çalışmada; protonlanmış kiral amin bileşiklerinin enantiyomerik tanınmasında kullanmak üzere amit ve ester fonksiyonel gruplarını birlikte bulunduran, 15-crown-5 ve 18-crown-6 tipi bir seri rijid ve C_2 -simetrik kiral makrohalkalar sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin amin tuzlarının enantiyomerik tanıma özellikleri ^1H NMR titrasyon yöntemi ile değerlendirip karşılaştırılmıştır.



Şekil.2.2. Deniz ve arkadaşları tarafından sentezlenen makrosiklik bileşikler



Şekil.2.3. Enantiyomerik tanımda konuk olarak kullanılan amin tuzu

Hadian-Dehkordi ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada; N_4 içeren yeni bir Mn kompleksi ile kiral dietil-2,3-benzilden türetilen –tetradentate tetraamide makrosiklik ligand (L), –tartrat ve poliamidoamin dendrimer $Fe_3O_4 @ SiO_2$ yüzey sentezlemişlerdir. Nanokompozit parçacıklar SEM, XRD, VSM, EPR ve FT-IR ile incelenmiştir. Nanokompozit, lineer terminal, halkalı ve aromatik olefinlerinin çoğunu O_2 ile epoksidasyonu için yüksek katalitik aktive ve seçicilik göstermiştir. Hafif koşullar altında izobutraldehit varlığında; %87-100' lük epoksit seçiciliği, %53-100' ünde enantiyomerik fazlalık gözlemlenmiştir. Katalizör, harici bir manyetik alan uygulanarak reaksiyon sisteminden ayrılabilir ve geri kazanılabilir ve her döngüden sonra aktivite kaybı olmadan dört döngü için tekrar kullanılabilir. Dört döngüden sonra toplam 16957 ton elde etmişlerdir.



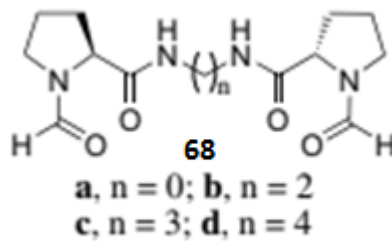
Şekil.2.4. Hadian-Dehkordi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma

Zielinski ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmada; dört L- α -amino asit ve eter kullanılarak okzalil klorürün bisamidasyonu, C_2 –simetrisinin makrosikliklerinin tetraamidlerini vermek üzere yüksek basınç altında (10 kbar) 3- α -diamin ile reaksiyona sokularak kiral diesterler elde etmişlerdir.

Huynh ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada; tetra koordine La(III) kompleksleri tarafından kataliz edilen, çeşitli mono süstitüe ve di süstitüe amino alkenlerin enantiyoselektif hidro aminasyon / halkalaşmalarını sağlamışlardır.

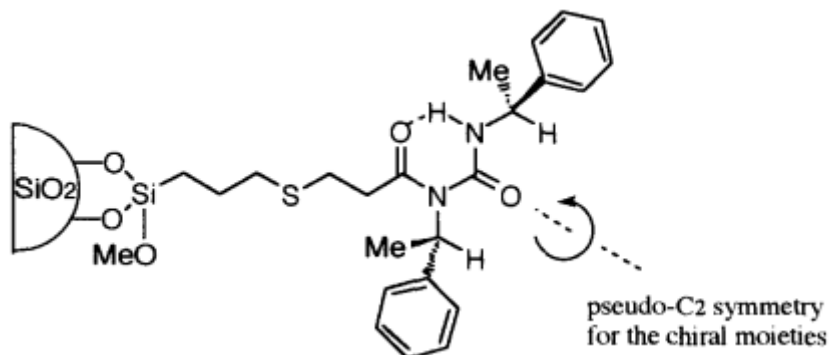
Wang ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada; pirolinden türetilmiş C_2 -simetrik kiral tetraamid 68' in, ketiminlerin enantiyoselektif hidrosilleştirilmesinde etkili bir Lewis bazik katalizörü olarak davrandığı, yüksek izole edilmiş verimler (%95

ee' ye kadar) sağladığı ve çok etkili ketiminler için orta ila yüksek enantiyoselektiflikleri (%86 ee' ye kadar) olduğu görülmüştür.



Şekil.2.5. Wang ve arkadaşları tarafından çalışılan makro molekül

Kishikawa ve arkadaşları (1995) tarafından yapılan çalışmada; rasemik amitlerin çözünürlüğü, bir kiral açılıre ile modifiye edilmiş silika jel üzerinde kolon kromatografisiyle, üre-karbonilin bir eksenini etrafında yalancı- C_2 simetrik pozisyonda iki (S)-1-feniletil grubuna sahip olduğunu belirlemişlerdir.



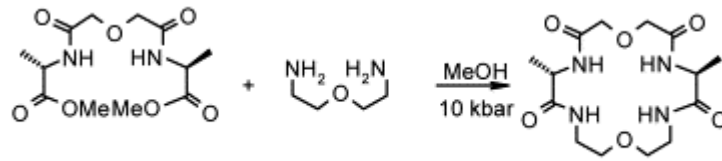
Şekil.2.6. Kiral kısımlar için yalancı C_2 simetrisi

Gasparrini ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada; proton-bağlı diastereomerik $[M \cdot H \cdot A]^+$ komplekslerinin bazı amino asit türevleri (A) ve birkaç kiral teraamid makrosiklikleri (M) arasındaki yapı, stabilite ve reaktivite, gaz fazında ESI-FT ile araştırılmıştır. ICR ve ESI-ITMS-CID kütle spektrometresi A konuğunun diastereomerikten yerinden edilmesi $[M \cdot H \cdot A]^+$ 2-amino bütan enantiyomerleri (B) ile tepkimeye girerek kompleksler, çıkan amino asit A ile ve küçük ölçüde amin tepken B ile ilgili olarak belirgin bir enantiyoselektivite sergilediğini gözlemlemişlerdir.

Corradini ve arkadaşları (1994) tarafından yapılan çalışmada; geniş bir L-fenilalanin tetraamid seçici serisi (Phe-nO-TA) sentezleyerek kapiler gaz kromatografisi ile D, L-amino asitlerin kiral çözünürlüğü için durağan fazlar olarak kullanmışlardır.

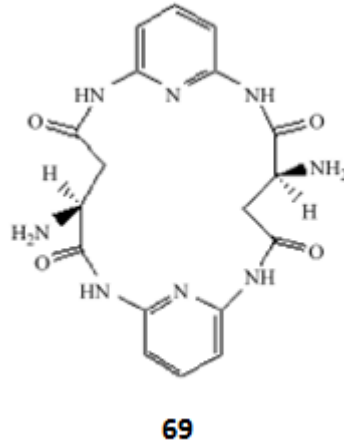
Seçilen diamid zincirlerini ayıran oksaalkanoil köprüsünün uzunluğu ve polaritesinin etkisi ve sterik engellenmenin ayırma gücü üzerindeki etkileri araştırılmış, kiral kolonların özellikleri ve D, L-n-butil-N-trifloroasetil amino esterlerinin ayırma faktörleri bildirmişlerdir.

Szczepanska ve arkadaşlarının (2003) çalışmalarında; kiral α , ω -diesterler C_2 -simetrik kiral halkalı tetraamidleri vermek üzere yüksek basınç koşullarında (10 kbar) α , ω -diaminlerle tepkimeye alınmış ve tetraamidlerin alkali metal katyonlarına (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+) karşı kompleksleşme özelliklerini ESI-MS spektrumları temelinde tahmin etmişleridir.



Şekil.2.7. Szczepanska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma

Kılıçoğlu ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada; Al/tetraamid-69/p-Si Schottky bariyer diyotu (SBD), bir p-Si substratının üstüne yeni bir polimerik olmayan organik bileşik kiral makrosiklik tetraamid-69 çözeltisi eklenerek ve daha sonra buharlaştırılması ile hazırlanmıştır.



Şekil.2.8. Tetraamid 69'un moleküler yapısı

3. MATERYAL VE METOD

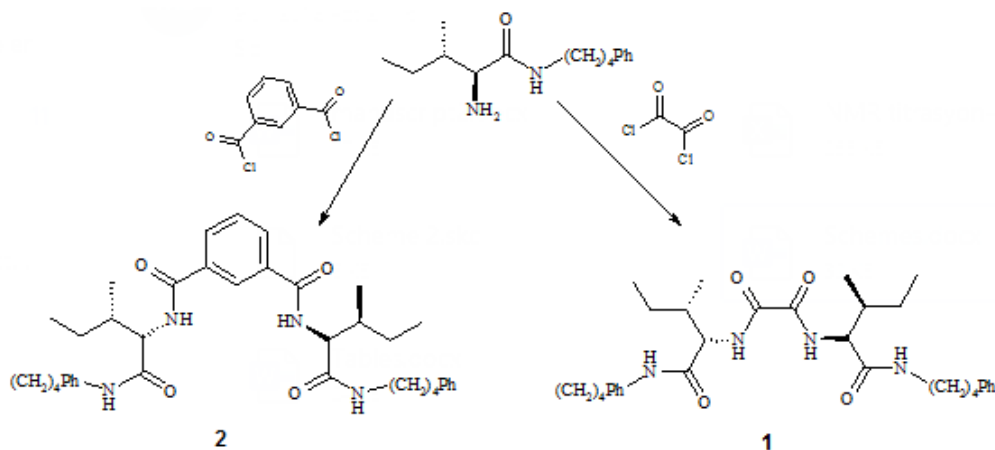
3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

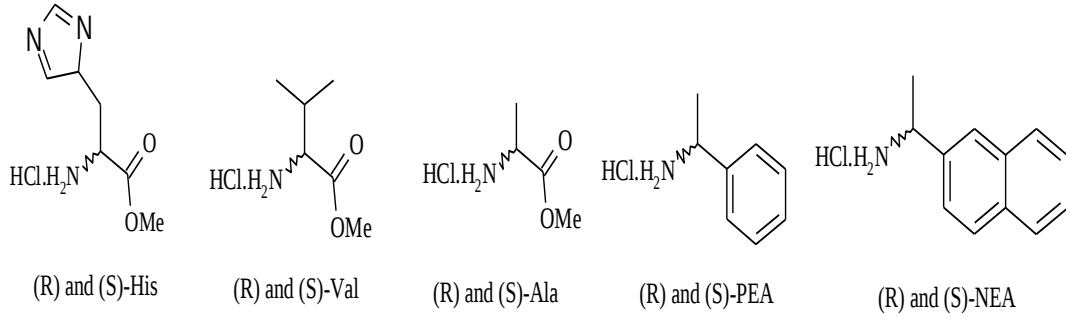
Sentezde kullanılan tüm reaktifler ve çözücüler Merck firmasından “reagent grade” olarak satın alınmış olup başka herhangi bir saflaştırma tekniğine tabi tutulmamıştır. IR spektrumları Mattson 1000 FT-IR spektrometre cihazı ile kaydedilmiştir. Elemental analizi Thermo Scientific FLASH 2000 cihazı ile ölçülmüştür. Saf su Millipore Milli-Q water system ile elde edilmiştir. ^1H (400 MHz) ve ^{13}C (100 MHz) NMR spektrumları Bruker DPX-400 High Performance Digital FTNMR Spectrometer (Dicle Üniversitesi) ile kayıt edilmiştir. Çevirme açıları PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ile ölçülmüştür

3.2. Yöntem

Bu çalışmanın birinci aşamasında, daha önce Aral ve grubu tarafından sentezlenen izolözin-fenilbütülin (ile-PBA) bileşiği tekrar sentezlendi. Daha sonra bu bileşik okzalidiklorür ve izoftaloildiklorürle ayrı ayrı etkileştirilerek R grupları farklı olan iki adet kiral tetraamid bileşiği sentezlendi. İkinci aşamada ise, sentezlenen bu bileşiklerin çeşitli amin ve amino asit esterlerinin enantiyomerlerinin enantiyomerik tanıma özellikleri UV-Visible-titrasyon yöntemi ile araştırılması yapıldı.



Şekil.3.1. C₂ simetrik kiral tetraamid sentezi



Şekil.3.2. Reseptör 1 ve 2 nin enantiyomerik olarak tanınması için konuk olarak kullanılan kiral bileşikler

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Amid Sentezi

İzolözin-fenilbütülin (ile-PBA) bileşiği prosedüre göre sentezlenmiştir (Aral ve ark., 2017).

Bu amin-amid bileşiği, sırasıyla C₂-simetrik kiral tetra amid bileşikler 1 ve 2' yi oluşturmak üzere okzalildiklorür ve izoftaloildiklorür ile tepkimeye alındı.

Ekstraksiyon işleminden sonra saf ürünler elde edildi.

Elde edilen 1 ve 2 nolu tetra amidler için önerilen yapı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR spektroskopisi ve elementel analizden elde edilen verilerle doğrulandı.

4.1.1. Reseptör 1 (N¹, N²- bis ((1S,2S) – 1 – (4- fenilbütül karbamil)-2-metil bütül) okzalamid

Kuru THF içindeki 0,98 g (7,75 mmol) okzalildiklorür çözeltisi, Ar atmosferi altında 0⁰ C' de kuru THF içindeki 2 g (15,5 mmol) amin çözeltisine damla damla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon 25⁰ C' de (oda sıcaklığında) karıştırılmaya devam edildi.

Tepkime durdurulup karışıma 1N HCl (100 ml x 2), %10 NaHCO₃ (100 ml x 2) ile destile su (100 ml x 2) eklenerek özütleme işlemi yapıldı.

Organik katman, MgSO₄ üzerinde kurutulup süzldü ve THF, saf bir ürün olarak beyaz katılar elde etmek üzere döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. EN: 212-214. [α]_D²⁵ = -38.5 (c 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82-0.95 (m, 6H), 1.55-1.73 (m, 12H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 4H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 4.28 (t, J = 12 Hz, 2H), 6.91 (bs, 2H, amit HN-), 7.10-7.35 (m, 10H), 8.60 (bs, 2H, amit HN-). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (pmm): 10.99, 15.47, 25.06, 28.31, 28.61, 35.45, 36.18, 39.41, 58.66, 125.80, 128.38, 141.99, 159.54, 170.18. ; IR (cm⁻¹): 3308, 3257, 3082, 2960, 2934, 2858, 1663, 1644, 1218, 1171. Elementel analiz, C₃₄H₅₀N₄O₄ için hesaplanan (%); C: 70.56, H: 8.71, N: 9.68. Bulunan: C: 70.62, H: 8.82, N: 9.65

4.1.2. Reseptör 2 (N¹, N²- bis ((1S,2S) – 1 – (4- fenilbütül karbamil)-2-metil bütül) fitalamid

Kuru THF içindeki 1,57 g (7,75 mmol) izofitalolildiklorür çözeltisi, Ar atmosferi altında 0⁰ C' de kuru THF içindeki 2 g (15,5 mmol) amin çözeltisine damla damla ilave edildi. Reaksiyon 25⁰ C' de (oda sıcaklığında) üç saat karıştırılmaya devam edildi. Daha

sonra tepkime durdurularak karışıma sırasıyla 1N HCl (100 ml x 2), %10 NaHCO₃ (100 ml x 2) ve destile su (100 ml x 2) eklenerek özütleme işlemi yapıldı.

Organik katman MgSO₄ üzerinde kurutulup süzöldü ve THF, saf bir ürün olarak beyaz katılar elde etmek üzere döner buharlaştırıcı yardımıyla indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. Erime noktası; 228-234 [α]_D²⁵ = -14,9 (c 0,8, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0,8-0,98 (m, 12H), 4,34 (4, J=12, 2H), 6,35 (bs, 2H, amid HN-), 7,11-7,38 (m, 13H), 7,86 (d, 2H, amid HN), 8,18 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (pmm): 11.14, 15.50, 25.26, 28.68, 29.04, 35.43, 37.32, 39.38, 58.64, 125.81, 126.24, 128.35, 130.14, 142.00, 166.68, 171.26. IR (cm⁻¹): 3285, 1267, 3074, 2954, 2927, 2853, 1651, 1636, 1252. Elementel Analiz, C₄₀H₅₄N₄O₄ için hesaplanan: C, % 73,36; H, % 8,31; N, % 8,56; O, % 9,77. Bulunan: C, % 73,45; H, % 8,41; N, % 8,51.

4.2. Uv-Vis Titrasyon Yöntemi İle Enantiyomerik Tanıma Çalışmaları

UV-Vis Spektroskopisi, bağlanma sabitlerini hesaplamak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

CHCl₃'teki komplekslerin UV-Vis spektrumunun 25⁰C' deki Benesi-Hildebrand denkleminde göre reseptör ve konuk moleküller arasında oluşan komplekslerin birleşme sabitini (K_a) hesaplamak için standart UV-Visible titrasyon deneyleri yapıldı (Benessi ve Hildebrand, 1949).

Elde edilen veriler modifiye edilmiş Benesi-Hildebrand denkleminde

$$1 / \Delta A = 1 / (K_a \Delta A [G]_o) + 1 / \Delta A$$

göre işlenerek grafiğe aktarıldı.

ΔA, Absorbans farkı; [G]_o, konuğun bilinen toplam konsantrasyonu olmak üzere 1 / [G]_o' a karşı 1 / ΔA' nın grafiği çizildi. Elde edilen doğruların eğim ve kaymalarının oranlanmasıyla da, her bir seri için K_a değerleri bulundu. Kimyasal kayma değişimlerine dayanan Job's plot grafiği de konukçu-konuk komplekslerinin 1:1 stokiyo metrisini destekledi.

4.3. UV Titrasyon Deneyleri

4.3.1. Reseptör 1 ile (L) -Valin'in UV Titrasyon Deneyi

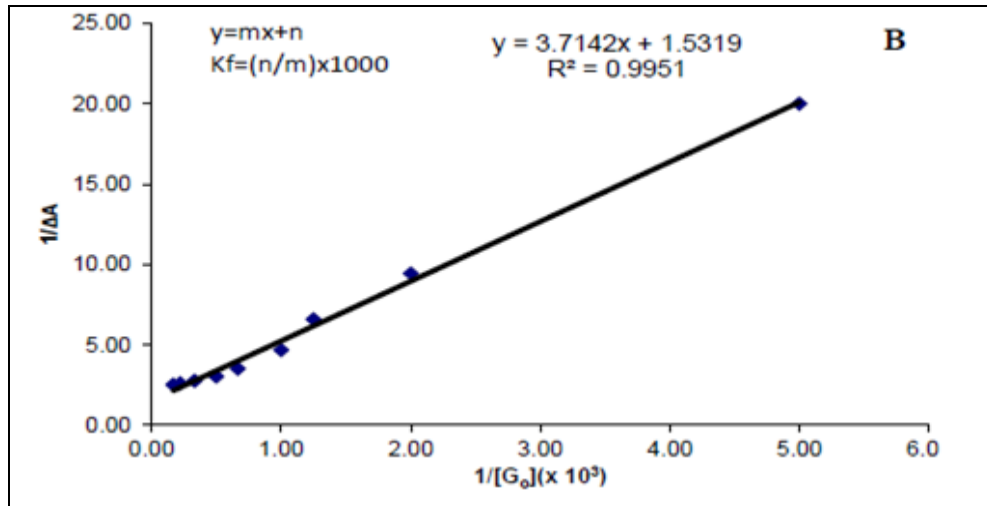
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0 - 60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $412,40 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.1. Reseptör 1 ile (L) -Valin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
2	5	0,450	0,050	20,00
5	2	0,506	0,106	9,43
8	1,25	0,552	0,152	6,58
10	1	0,613	0,213	4,69
15	0,666	0,684	0,284	3,52
20	0,5	0,730	0,330	3,03
30	0,333	0,761	0,361	2,77
45	0,222	0,782	0,382	2,62
60	0,166	0,798	0,398	2,51



Şekil.4.1. Reseptör 1 ile (L) -Valin' in UV titrasyon grafiği

4.3.2. Reseptör 1 ile (D) -Valin' in UV Titrasyon Deneyi

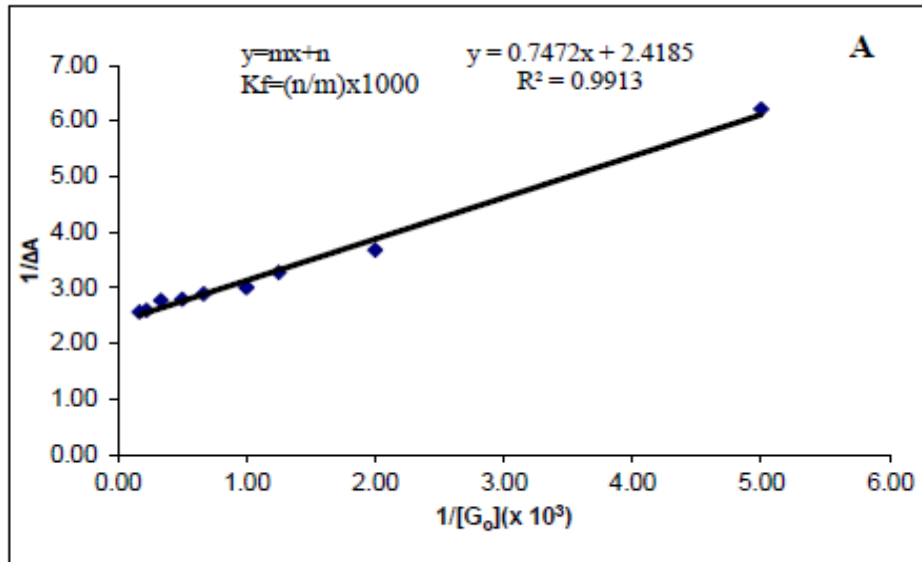
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0 - 60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $3236,75 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.2. Reseptör 1 ile (D) -Valin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
2	5	0,561	0,161	6,21
5	2	0,672	0,272	3,68
8	1,25	0,705	0,305	3,28
10	1	0,733	0,333	3,00
15	0,666	0,746	0,346	2,89
20	0,5	0,758	0,358	2,79
30	0,333	0,761	0,361	2,77
45	0,222	0,785	0,385	2,60
60	0,166	0,790	0,390	2,56



Şekil.4.2. Reseptör 1 ile (D) -Valin' in UV titrasyon grafiği

4.3.3. Reseptör 1 ile (D) -Alanin'in UV Titrasyon Deneyi

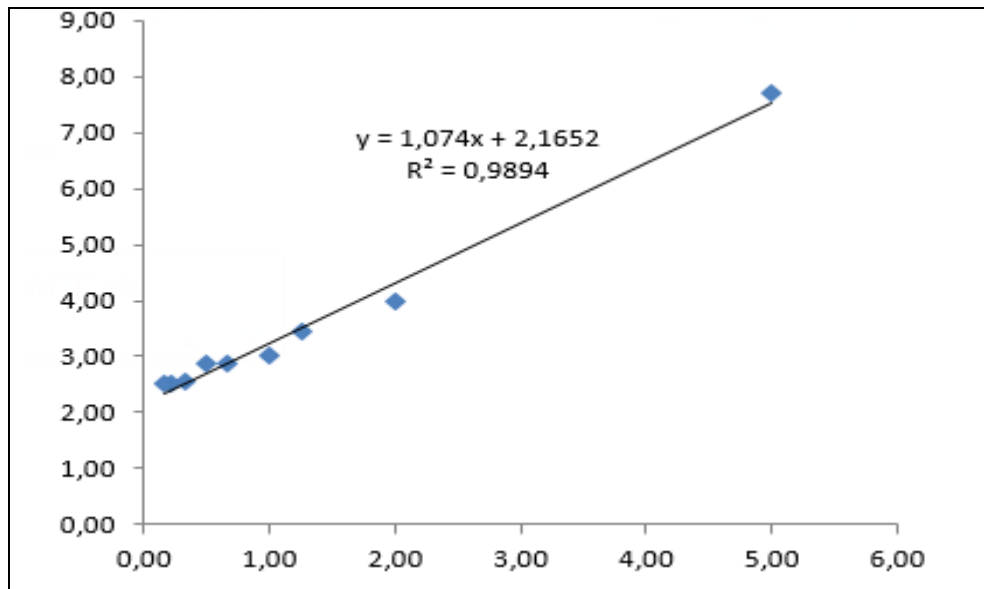
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $2015,83 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.3. Reseptör 1 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,4		
2	5	0,53	0,13	7,69
5	2	0,65	0,25	4,00
8	1,25	0,69	0,29	3,45
10	1	0,73	0,33	3,03
15	0,666	0,75	0,35	2,86
20	0,5	0,75	0,35	2,86
30	0,333	0,79	0,39	2,56
45	0,222	0,8	0,40	2,50
60	0,166	0,8	0,40	2,50



Şekil.4.3. Reseptör 1 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon grafiği

4.3.4. Reseptör 1 ile (L) -Alanin 'in UV Titrasyon Deneyi

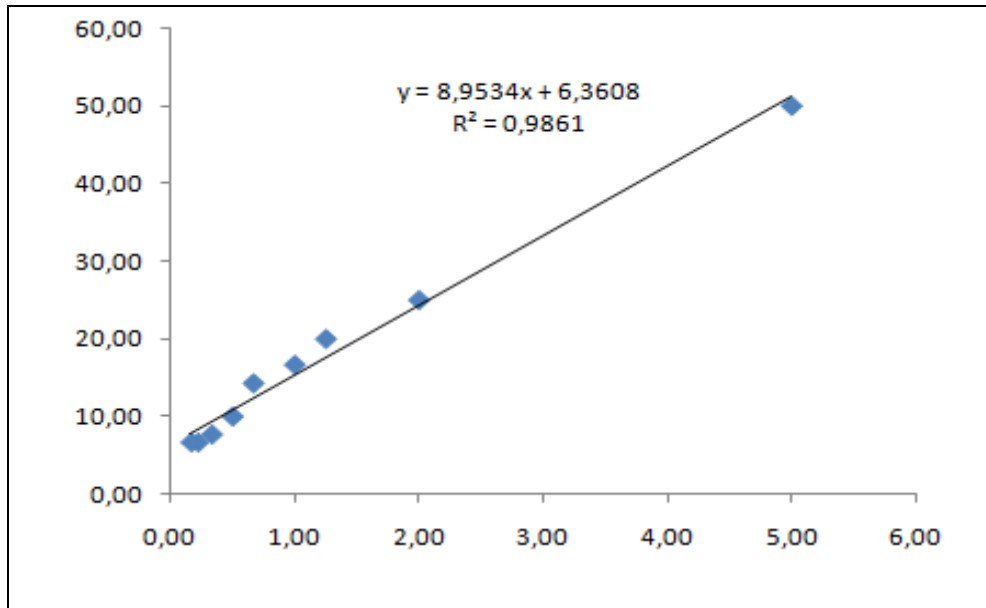
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $710,7039 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.4. Reseptör 1 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
2	5	0,420	0,020	50,00
5	2	0,440	0,040	25,00
8	1,25	0,450	0,050	20,00
10	1	0,460	0,060	16,67
15	0,666	0,470	0,070	14,29
20	0,5	0,500	0,100	10,00
30	0,333	0,530	0,130	7,69
45	0,222	0,550	0,150	6,67
60	0,166	0,550	0,150	6,67



Şekil.4.4. Reseptör 1 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon grafiği

4.3.5. Reseptör 1 ile (S) -FEA 'nın UV Titrasyon Deneyi

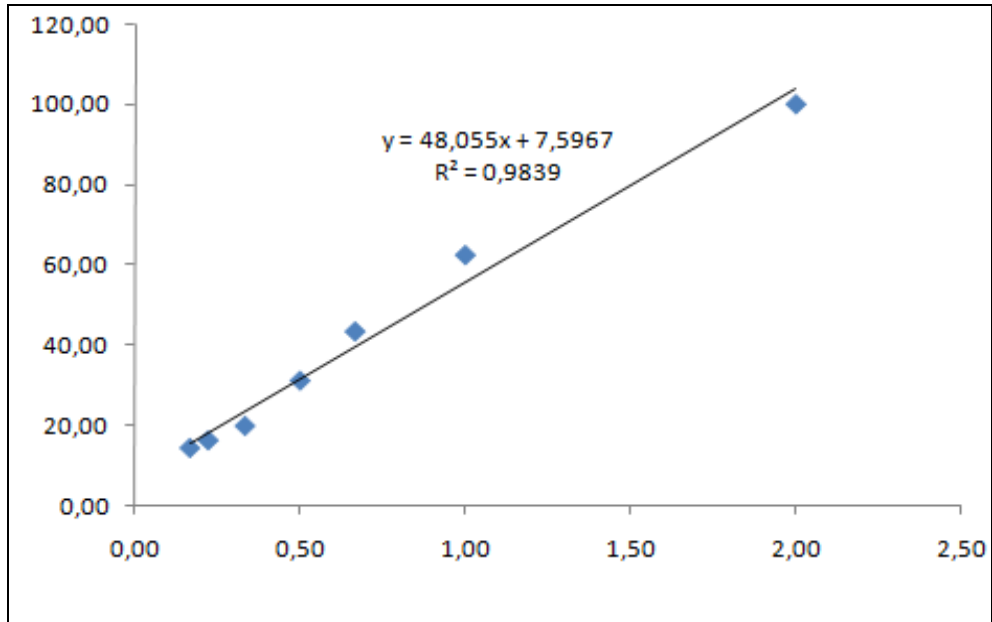
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

Ka : $157,94 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.5. Reseptör 1 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon verileri

Go (M) (10^{-2})	1/ Go(10^3)	A	ΔA	1/ ΔA
0		0,400		
5	2	0,410	0,01	100,00
10	1	0,416	0,02	62,50
15	0,666	0,423	0,02	43,48
20	0,5	0,432	0,03	31,25
30	0,333	0,450	0,05	20,00
45	0,222	0,461	0,06	16,39
60	0,166	0,469	0,07	14,49



Şekil.4.5. Reseptör 1 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.6. Reseptör 1 ile (R) -FEA'nın UV Titrasyon Deneyi

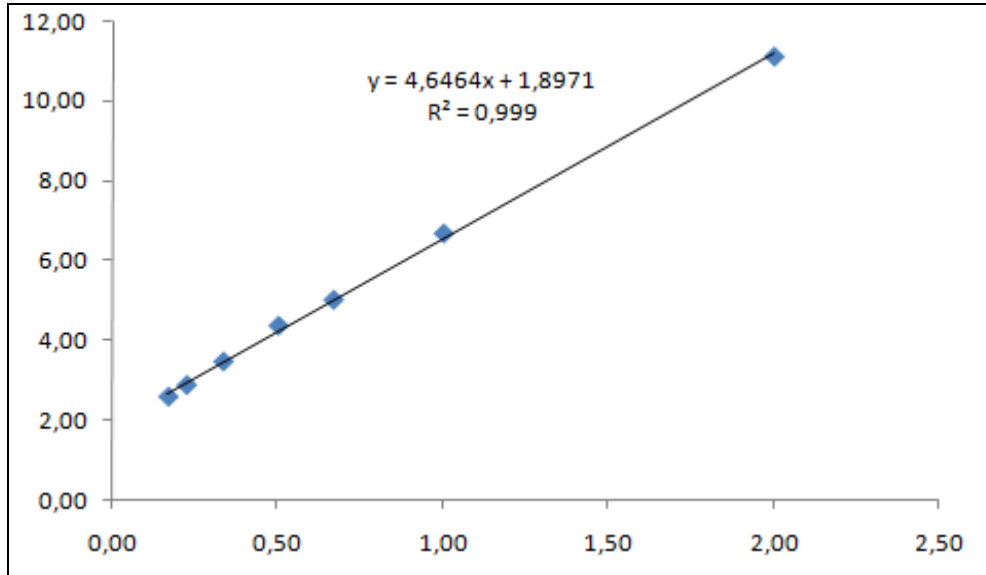
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

Ka : $406,4516 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.6. Reseptör 1 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon verileri

Go (M) (10^{-2})	1/ Go(10^3)	A	ΔA	1/ ΔA
0		0,40		
5	2	0,49	0,09	11,11
10	1	0,55	0,15	6,67
15	0,666	0,60	0,20	5,00
20	0,5	0,63	0,23	4,35
30	0,333	0,69	0,29	3,45
45	0,222	0,75	0,35	2,86
60	0,166	0,79	0,39	2,56



Şekil.4.6. Reseptör 1 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.7. Reseptör 1 ile (S) -NEA'nın UV Titrasyon Deneyi

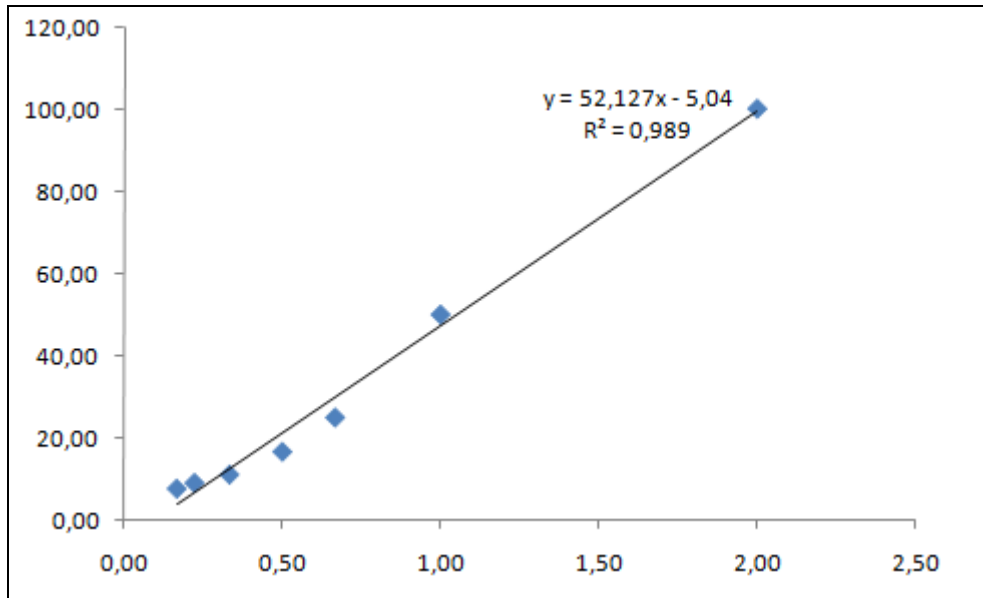
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $96,68137 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.7. Reseptör 1 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,40		
5	2	0,41	0,01	100,00
10	1	0,42	0,02	50,00
15	0,666	0,44	0,04	25,00
20	0,5	0,46	0,06	16,67
30	0,333	0,49	0,09	11,11
45	0,222	0,51	0,11	9,09
60	0,166	0,53	0,13	7,69



Şekil.4.7. Reseptör 1 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.8. Reseptör 1 ile (R) -NEA' nın UV Titrasyon Deneyi

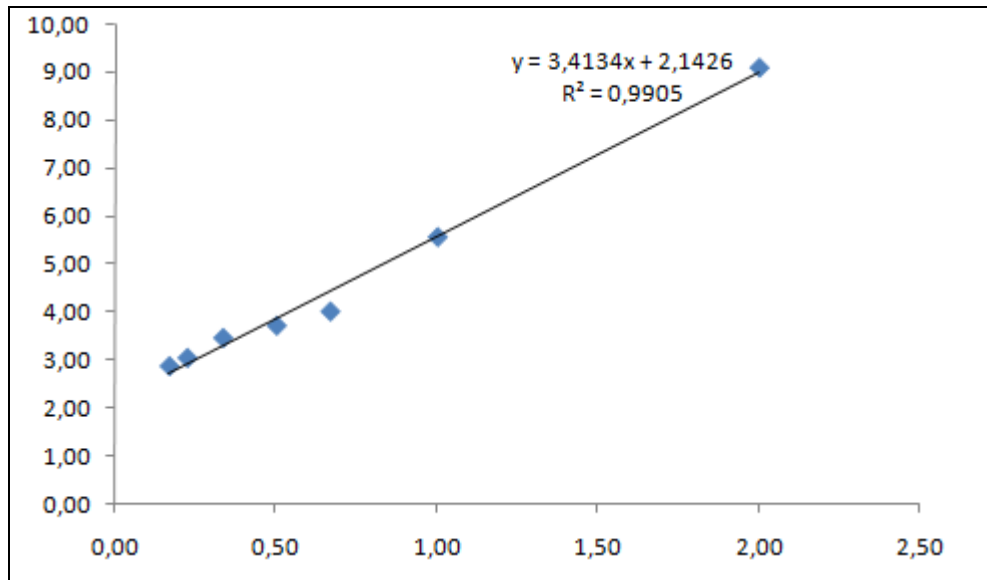
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $627,566 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.8.Reseptör 1 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon verileri

G_0 (M) (10^{-2})	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,40		
5	2	0,51	0,11	9,09
10	1	0,58	0,18	5,56
15	0,666	0,65	0,25	4,00
20	0,5	0,67	0,27	3,70
30	0,333	0,69	0,29	3,45
45	0,222	0,73	0,33	3,03
60	0,166	0,75	0,35	2,86



Şekil.4.8. Reseptör 1 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.9. Reseptör 1 ile (S) -Histidin'in UV Titrasyon Deneyi

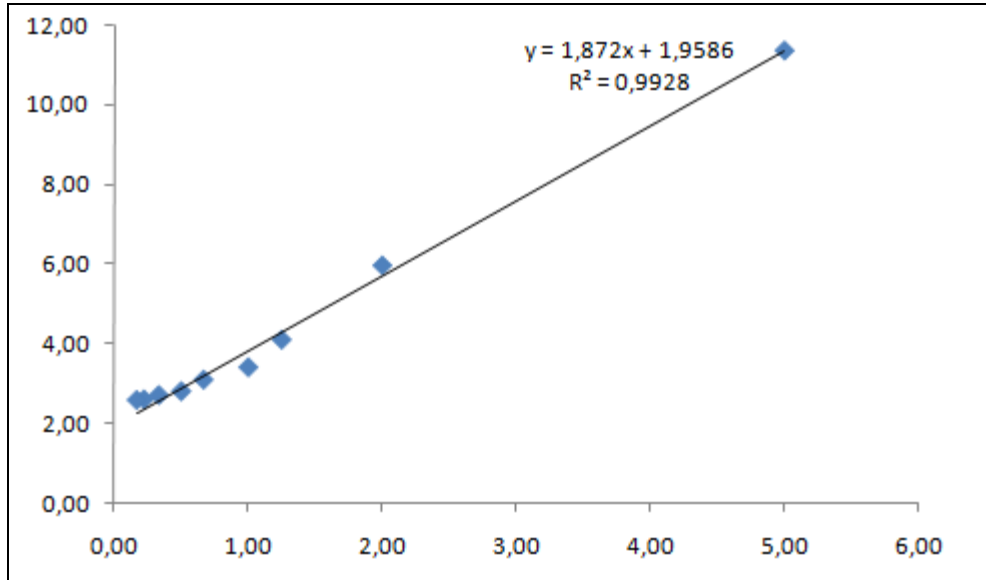
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $1048,13 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.9. Reseptör 1 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
2	5	0,488	0,088	11,36
5	2	0,568	0,168	5,95
8	1,25	0,645	0,245	4,08
10	1	0,695	0,295	3,39
15	0,666	0,725	0,325	3,08
20	0,5	0,759	0,359	2,79
30	0,333	0,772	0,372	2,69
45	0,222	0,788	0,388	2,58
60	0,166	0,790	0,390	2,56



Şekil.4.9. Reseptör 1 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon grafiği

4.3.10. Reseptör 1 ile (R) -Histidin'in UV Titrasyon Deneyi

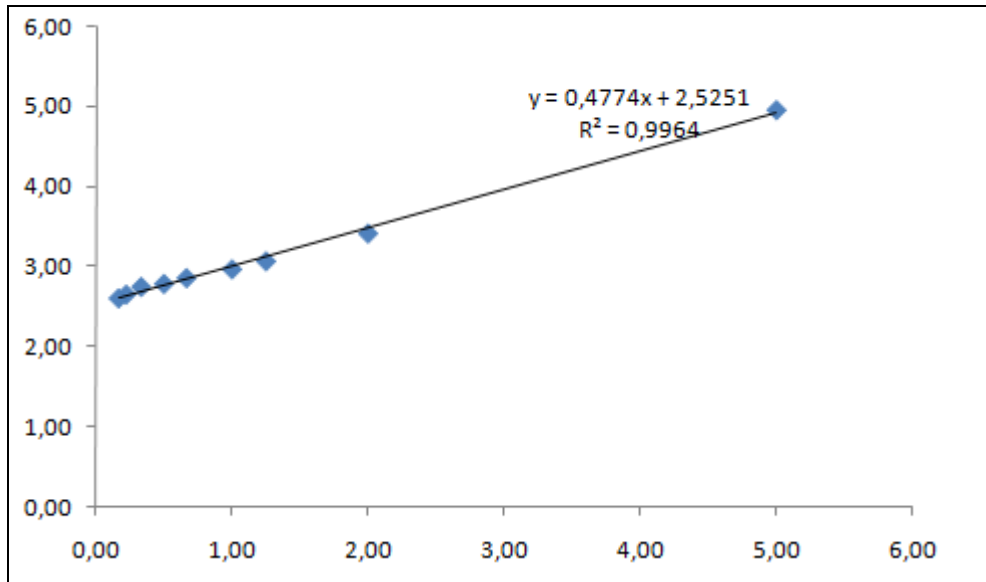
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $5270,83 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.10. Reseptör 1 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
2	5	0,602	0,202	4,95
5	2	0,693	0,293	3,41
8	1,25	0,726	0,326	3,07
10	1	0,737	0,337	2,97
15	0,666	0,750	0,350	2,86
20	0,5	0,759	0,359	2,79
30	0,333	0,764	0,364	2,75
45	0,222	0,777	0,377	2,65
60	0,166	0,784	0,384	2,60



Şekil.4.10. Reseptör 1 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon grafiği

4.3.11. Reseptör 2 ile (L) -Alanin 'in UV Titrasyon Deneyi

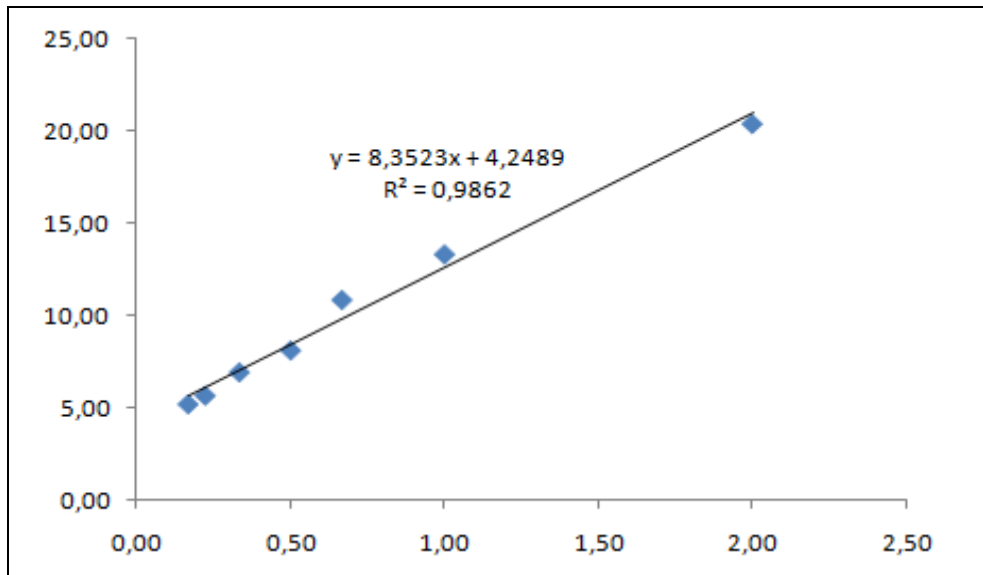
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $509,98 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.11. Reseptör 2 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,60		
5	2	0,65	0,05	20,41
10	1	0,68	0,08	13,33
15	0,666	0,69	0,09	10,87
20	0,5	0,72	0,12	8,13
30	0,333	0,74	0,14	6,94
45	0,222	0,78	0,18	5,68
60	0,166	0,79	0,19	5,21



Şekil.4.11. Reseptör 2 ile (L) -Alanin' in UV titrasyon grafiği

4.3.12. Reseptör 2 ile (D) -Alanin'in UV Titrasyon Deneyi

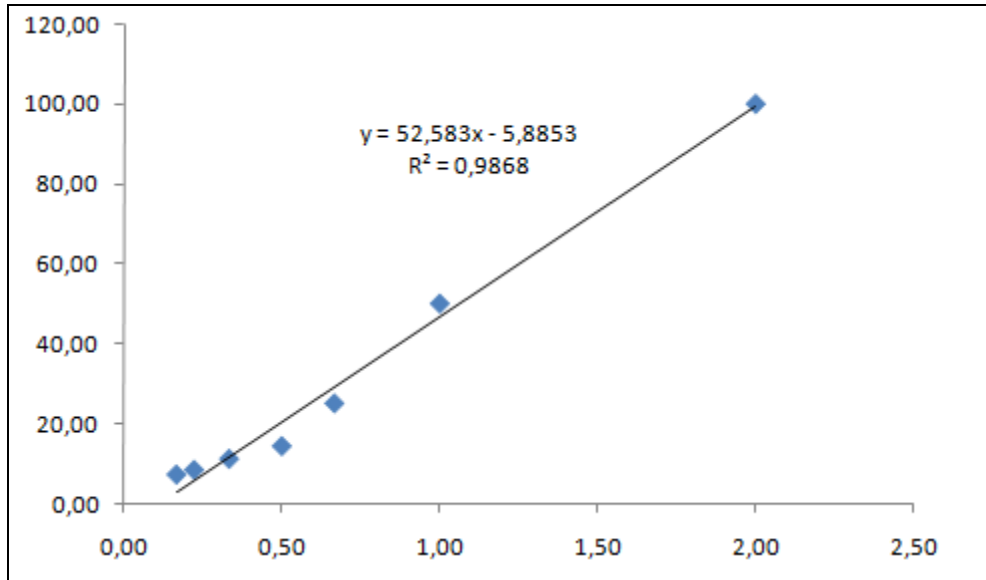
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $111,93 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.12. Reseptör 2 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon verileri

G_0 (M) (10^{-2})	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,60		
5	2	0,61	0,01	100,00
10	1	0,62	0,02	50,00
15	0,666	0,64	0,04	25,00
20	0,5	0,67	0,07	14,29
30	0,333	0,69	0,09	11,11
45	0,222	0,72	0,12	8,33
60	0,166	0,74	0,14	7,14



Şekil.4.12. Reseptör 2 ile (D) -Alanin' in UV titrasyon grafiği

4.3.13. Reseptör 2 ile (L) -Valin'in UV Titrasyon Deneyi

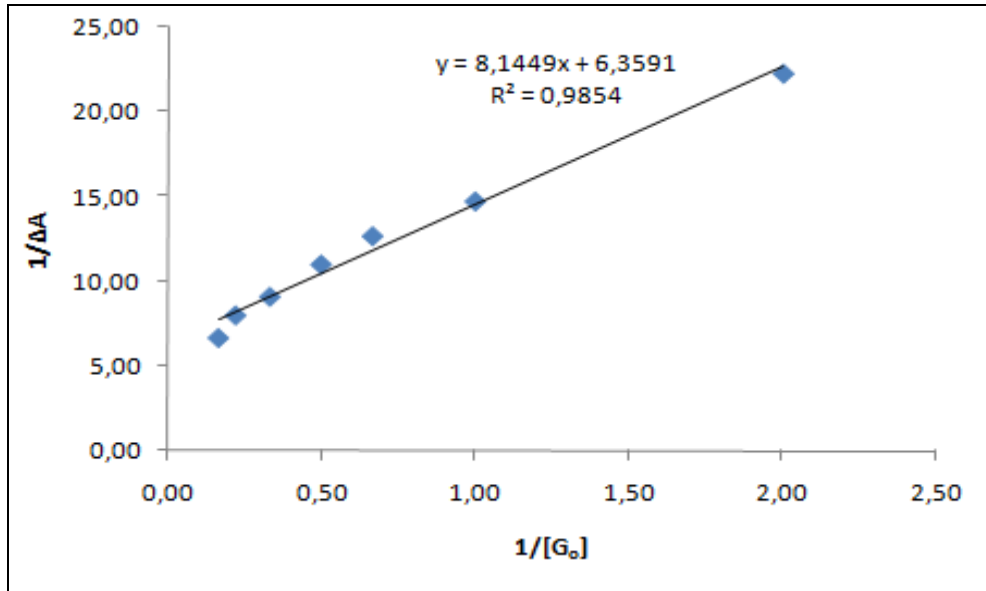
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $780,3681 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.13. Reseptör 2 ile (L) -Valin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,60		
5	2	0,65	0,05	22,22
10	1	0,67	0,07	14,71
15	0,666	0,68	0,08	12,66
20	0,5	0,69	0,09	10,99
30	0,333	0,71	0,11	9,09
45	0,222	0,73	0,13	8,00
60	0,166	0,75	0,15	6,67



Şekil.4.13. Reseptör 2 ile (L) -Valin' in UV titrasyon grafiği

4.3.14. Reseptör 2 ile (D) -Valin'in UV Titrasyon Deneyi

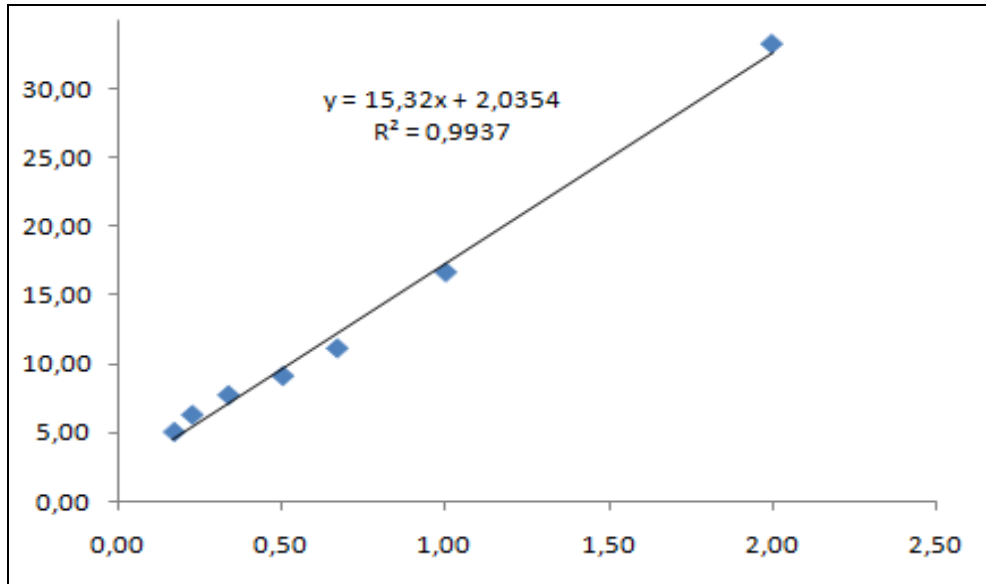
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

Ka : $132,8329 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.14. Reseptör 2 ile (D) -Valin' in UV titrasyon verileri

Go (M) (10^{-2})	1/ Go(10^3)	A	ΔA	1/ ΔA
0		0,60		
5	2	0,63	0,03	33,33
10	1	0,66	0,06	16,67
15	0,666	0,69	0,09	11,11
20	0,5	0,71	0,11	9,09
30	0,333	0,73	0,13	7,69
45	0,222	0,76	0,16	6,25
60	0,166	0,80	0,20	5,00



Şekil.4.14. Reseptör 2 ile (D) -Valin' in UV Titrasyon grafiği

4.3.15. Reseptör 2 ile (S) -FEA 'nın UV Titrasyon Deneyi

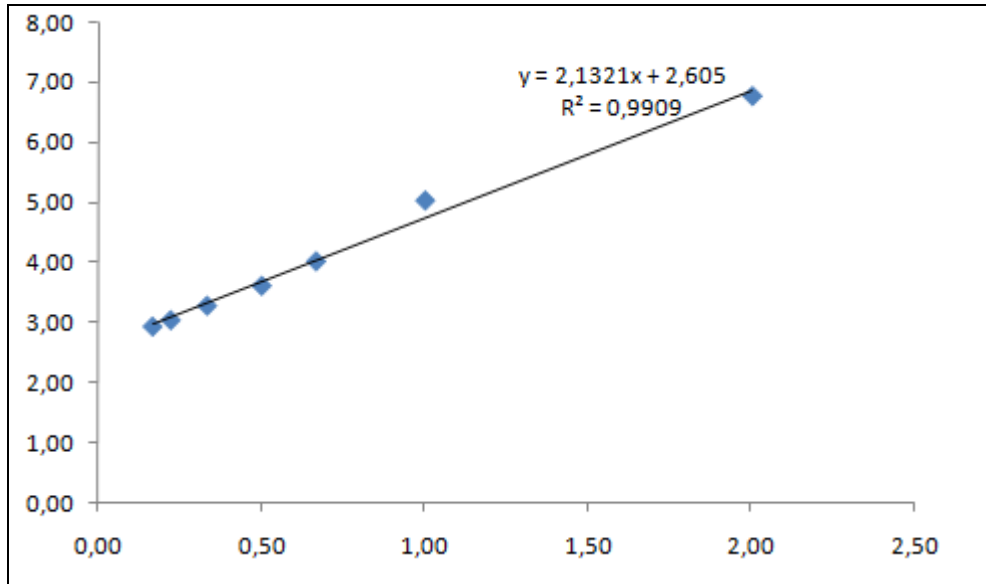
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $1225,352 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.15. Reseptör 2 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
5	2	0,548	0,148	6,76
10	1	0,599	0,199	5,03
15	0,666	0,649	0,249	4,02
20	0,5	0,677	0,277	3,61
30	0,333	0,705	0,305	3,28
45	0,222	0,729	0,329	3,04
60	0,166	0,741	0,341	2,93



Şekil.4.15. Reseptör 2 ile (S) -FEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.16. Reseptör 2 ile (R) -FEA'nın UV Titrasyon Deneyi

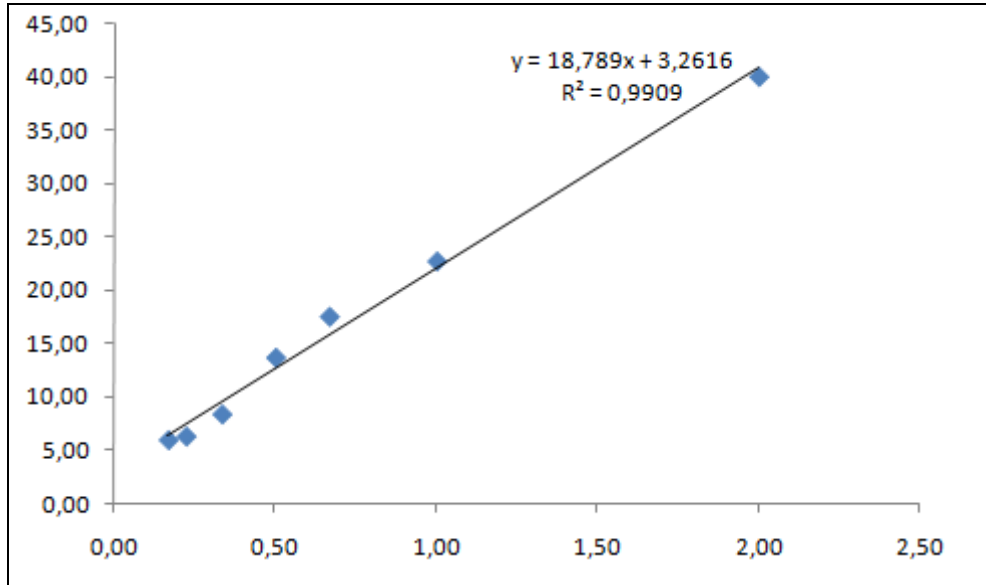
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $173,4965 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.16. Reseptör 2 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
5	2	0,425	0,025	40,00
10	1	0,444	0,044	22,73
15	0,666	0,457	0,057	17,54
20	0,5	0,473	0,073	13,70
30	0,333	0,519	0,119	8,40
45	0,222	0,558	0,158	6,33
60	0,166	0,567	0,167	5,99



Şekil.4.16. Reseptör 2 ile (R) -FEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.17. Reseptör 2 ile (S) -NEA'nın UV Titrasyon Deneyi

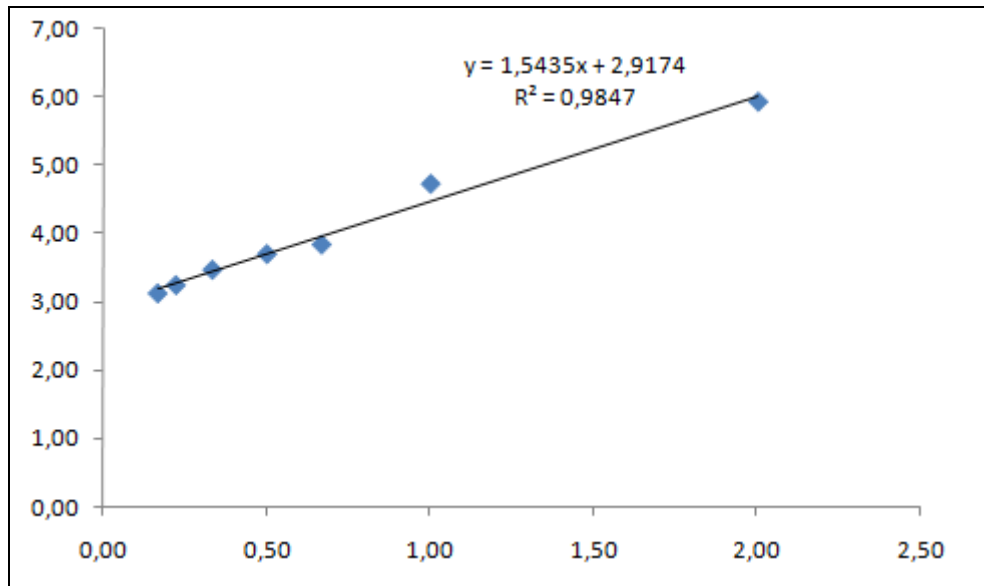
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $1896,104 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.17. Reseptör 2 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
5	2	0,569	0,169	5,92
10	1	0,612	0,212	4,72
15	0,666	0,661	0,261	3,83
20	0,5	0,671	0,271	3,69
30	0,333	0,689	0,289	3,46
45	0,222	0,709	0,309	3,24
60	0,166	0,721	0,321	3,12



Şekil.4.17. Reseptör 2 ile (S) -NEA' nın UV titrasyon verileri

4.3.18. Reseptör 2 ile (R) -NEA 'nın UV Titrasyon Deneyi

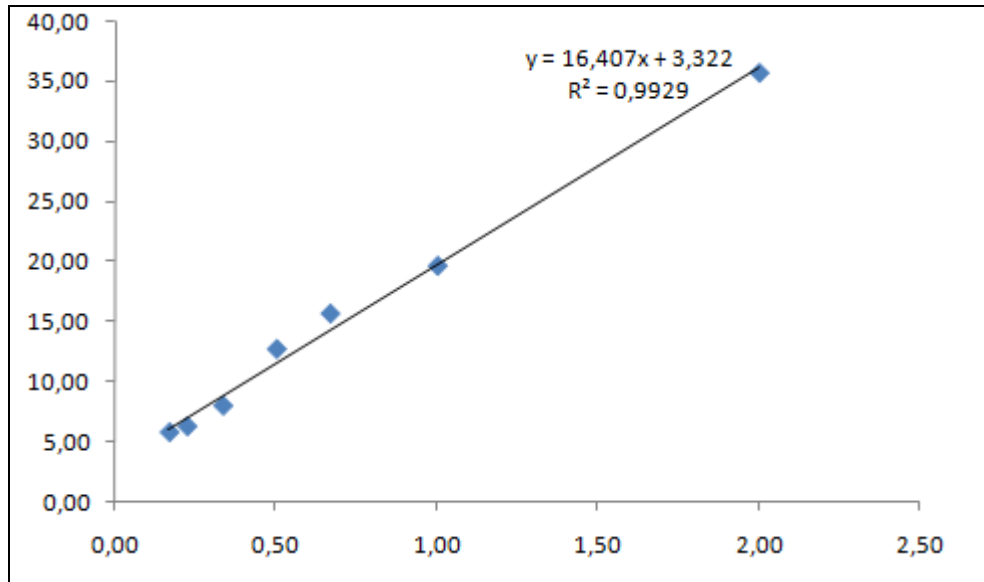
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $202,3157 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.18. Reseptör 2 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-2})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,400		
5	2	0,428	0,028	35,71
10	1	0,451	0,051	19,61
15	0,666	0,464	0,064	15,63
20	0,5	0,479	0,079	12,66
30	0,333	0,526	0,126	7,94
45	0,222	0,561	0,161	6,21
60	0,166	0,575	0,175	5,71



Şekil.4.18. Reseptör 2 ile (R) -NEA' nın UV titrasyon grafiği

4.3.19. Reseptör 2 ile (S) -Histidin 'in UV Titrasyon Deneyi

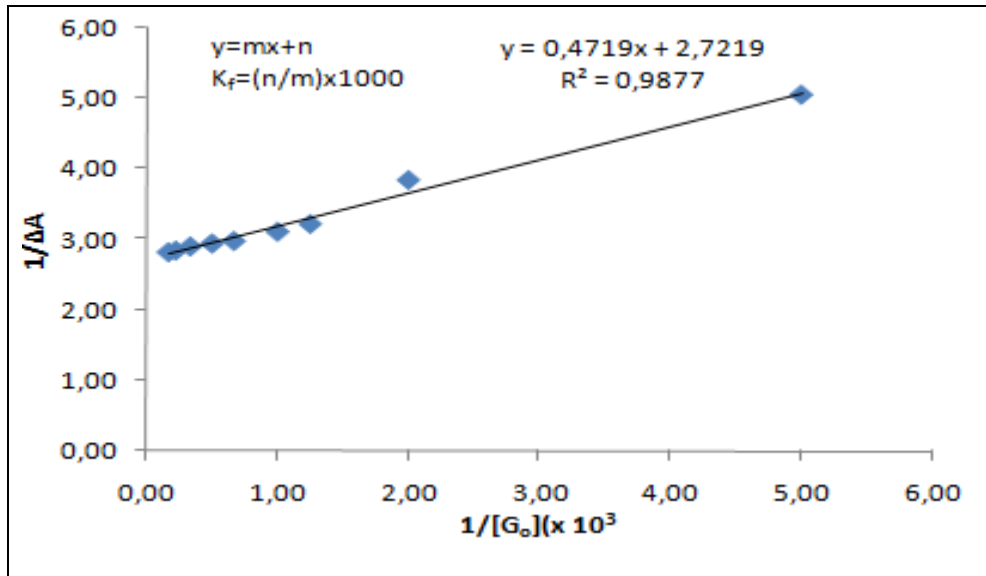
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $5787,23 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.19. Reseptör 2 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon verileri

G_0 (M) (10^{-4})	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,420		
2	5	0,618	0,198	5,05
5	2	0,680	0,260	3,85
8	1,25	0,730	0,310	3,23
10	1	0,741	0,321	3,12
15	0,666	0,755	0,335	2,99
20	0,5	0,759	0,339	2,95
30	0,333	0,764	0,344	2,91
45	0,222	0,771	0,351	2,85
60	0,166	0,774	0,354	2,82



Şekil.4.19. Reseptör 2 ile (S) -Histidin' in UV titrasyon grafiği

4.3.20. Reseptör 2 ile (R) -Histidin 'in UV Titrasyon Deneyi

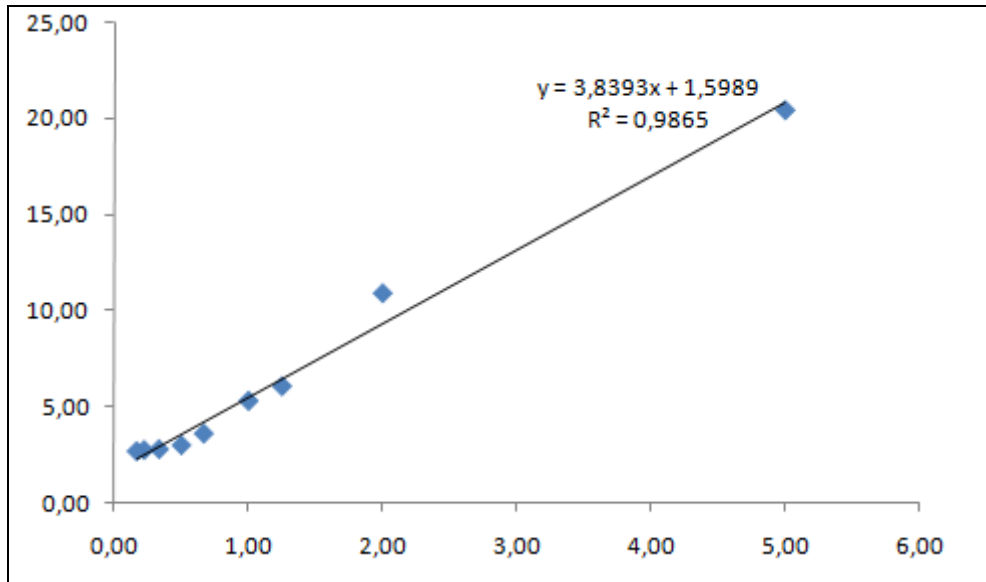
Konukçu konsantrasyonu : $1,0 \times 10^{-3}$ M (sabit)

Konuk konsantrasyonu : $0-60 \times 10^{-4}$ M

K_a : $414,0625 \text{ M}^{-1}$

Tablo.4.20. Reseptör 2 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon verileri

$G_0 \text{ (M)} (10^{-4})$	$1/ G_0(10^3)$	A	ΔA	$1/ \Delta A$
0		0,420		
2	5	0,469	0,049	20,41
5	2	0,512	0,092	10,87
8	1,25	0,586	0,166	6,02
10	1	0,610	0,190	5,26
15	0,666	0,701	0,281	3,56
20	0,5	0,759	0,339	2,95
30	0,333	0,784	0,364	2,75
45	0,222	0,790	0,370	2,70
60	0,166	0,800	0,380	2,63



Şekil.4.20. Reseptör 2 ile (R) -Histidin' in UV titrasyon grafiği

Reseptör 1 ve 2' nin konuk enantiyomerlerle zayıf, güçlü ve çok güçlü kompleksler verdiği gösterilmiştir.

En zayıf kompleksler reseptör 1 ve (R)-NEA ($K_a = 202,32 \text{ dm}^3/\text{mol}$) arasında meydana gelirken en güçlü kompleks reseptör 2 ve (S)-Histidin ($K_a = 5787,23 \text{ dm}^3/\text{mol}$) arasında meydana geldi.

Genel olarak reseptör 1, alifatik alkil grupları taşıyan Val ve Ala enantiyomerleri ile daha güçlü bir kompleks oluştururken reseptör 2, aromatik halkalar içeren PEA ve NEA ile daha güçlü kompleks oluşturmuştur.

Muhtemelen PEA ve NEA enantiyomerlerinin fenil halkası, karbonil gruplarına bağlı fenil halkası içeren reseptör 2 ile güçlü etkileşim sağlarken karbonil grupları arasında hiçbir atom içermeyen reseptör 1 ile sterik itmeye neden olur.

Bu nedenle reseptör 1, PEA ve NEA enantiyomerlerine kıyasla Valin ve Alanin ile daha güçlü kompleksleşme sergiledi. Bu durum Histidin' in imidazol halkasının azot atomundan dolayı olabilir. Bu hetero atomlar, daha güçlü H bağları ve reseptör moleküllerinin amid grupları ile iyon-dipol etkileşimi sağlar.

Reseptörler (1 ve 2) ve konuk enantiyomerler arasında oluşan kompleksler için bağlanma sabiti (K_a), serbest enerji değişimi ($-\Delta G_0$ ve $-\Delta\Delta G_0$) ve enantioselektiflik tablo.4.21' de verilmiştir.

Tablo.4.21. CDCl_3 'te L-/ D- konuklarının 25°C 'de reseptör 1 ve 2 ile kompleksleşmesi için K_S / K_R (K_R / K_S) birleşim sabitleri (K_a) ve enantioselektiviteyi

Receptor	Guest	$K_a(\text{dm}^3/\text{mol})$	$-\Delta G_0(\text{kJ m}^{-1})^a$	$\Delta\Delta G_0(\text{kJ m}^{-1})^b$	K_a^R / K_a^S
1	(S)-Val	412.40	14.9		
	(R)-Val	3236.75	20.00	5.10	7.85
	(S)-Ala	710.70	16.29		
	(R)-Ala	2015.83	18.85	2.56	2.84
	(S)-His	1048.13	17.23		
	(R)-His	5270.83	21.23	4.00	5.03
	(S)-PEA	157.94	12.54		
	(R)-PEA	406.45	14.88	2.34	2.57
	(S)-NEA	96.68	11.32		
	(R)-NEA	627.57	15.96	4.64	6.49
Host	Guest	$K_a(\text{dm}^3/\text{mol})$	$-\Delta G_0(\text{kJ m}^{-1})$	$\Delta\Delta G_0(\text{kJ m}^{-1})^c$	K_a^S / K_a^R
2	(S)-Val	780.37	16.50		
	(R)-Val	132.83	12.11	4.39	5.88
	(S)-Ala	509.98	15.44		
	(R)-Ala	111.93	11.68	3.82	4.54
	(S)-His	5787.23	21.46		
	(R)-His	414.06	14.93	6.53	13.98
	(S)-PEA	1225.35	17.62		
	(R)-PEA	173.49	12.77	4.85	7.06
	(S)-NEA	1896.10	18.70		
	(R)-NEA	202.32	13.15	5.55	9.37

Reseptör 1' in tüm konukların (R)- enantiyomerlerini, reseptör 2' nin ise tüm konukların (S)- enantiyomerlerini tanıdığı bulundu.

Reseptör 1, (R)-Histidin ile en güçlü kompleksi oluştururken, Valin ile en yüksek enantiyoselektiviteyi gösterdi. Reseptör 1, NEA enantiyomerleri ile en zayıf kompleksi oluştururken bunlarla çok yüksek bir enantiyoselektiflik sergiler. NEA ile karşılaştırıldığında PEA, fenil halkasının reseptör 1' e ve reseptör 2' ye karşı daha düşük sterik itmesinden dolayı düşük enantiyoselektiflik göstermiştir. Benzer şekilde, daha hacimli bir alkil grubuna sahip olan Valin hem reseptör 1 hem de 2' ye karşı Alanin' den daha yüksek seçicilik sağlamıştır.

Reseptör 2, NEA, PEA ve aromatik halka içeren Histidin konuklarına, Valin ve Alanin' den daha güçlü kompleksleşme ve daha yüksek enantiyoselektivite göstermiştir. Reseptör 2 ile (S)-Histidin arasında en güçlü kompleksleşme ve en yüksek enantiyoselektivite meydana gelirken; Alanin ile arasında en düşük kompleksleşme ve enantiyoselektivite meydana gelmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

(S)-izolözin' den yola çıkılarak, daha önce Aral ve grubu tarafından sentezlenen izolözin-fenilbütilamin bileşiği tekrar sentezlendi. Bu bileşik okzalil klorür ve ftaloil klorür ile ayrı ayrı etkileştirilerek potansiyel enantiyoselektif reseptörler olarak iki yeni C₂-simetrik kiral tetraamid bileşiği sentezlenerek ¹H NMR, ¹³C NMR, FTIR ve element analizi ile yapıları karakterize edildi.

Reseptörlerin, üç amino asit metil ester HCl' e (R ve S Histidin, R ve S Valin, R ve S Alanin) ve iki 1-ariletilamin' e (feniletilamin ve nafiletilamin) karşı enantiyomerik tanıma kabiliyeti incelendi.

Hazırlanan her bir deney serisinde sabit tutulan konukçu çözeltilerine, artan miktarda konuk çözeltileri ilave edilerek oluşan komplekslerin UV spektrumları alındı. Sadece konukçu çözeltisi bulunan tüpten alınan spektrumla, konuk ilavesiyle değişen spektrumlar arasından referans pikin absorbans değerleri arasındaki farklar bulundu. Bu değerler kullanılarak 1/ΔA' ya karşı 1/G₀ değerleri grafiğe geçirilip Benesi-Hildebrand denkleminde bağlanma sabitleri belirlendi.

Hem reseptör 1' in hem de reseptör 2' nin Histidin metil ester HCl ile en güçlü kompleksi oluşturduğu (sırasıyla 5270,83 M⁻¹ ve 5787,23 M⁻¹) bulundu. Reseptör 1' in Valin metil ester HCl' e karşı en yüksek enantiyoselektiviteyi ($K_a^R / K_a^S = 7,85$) gösterdiği; reseptör 2' nin ise Histidin metil ester HCl'e karşı en yüksek enantiyoselektiviteyi ($K_a^S / K_a^R = 13,98$) gösterdiği görüldü.

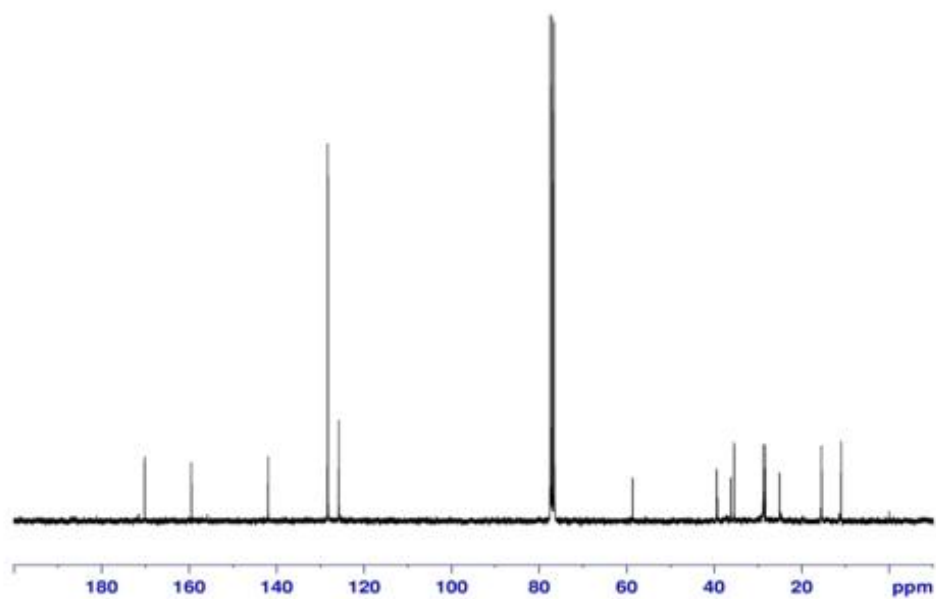
Bu sonuçlar Hidrojen bağı, iyon-dipol etkileşimi, π-π etkileşimi ve Van der Waals etkileşimlerinin kompleksleşmede rol oynadığını göstermektedir.

Konuk molekül üzerindeki hacimli gruplar daha zayıf kompleksleşmeye ve daha yüksek enantiyoselektiviteye yol açar.

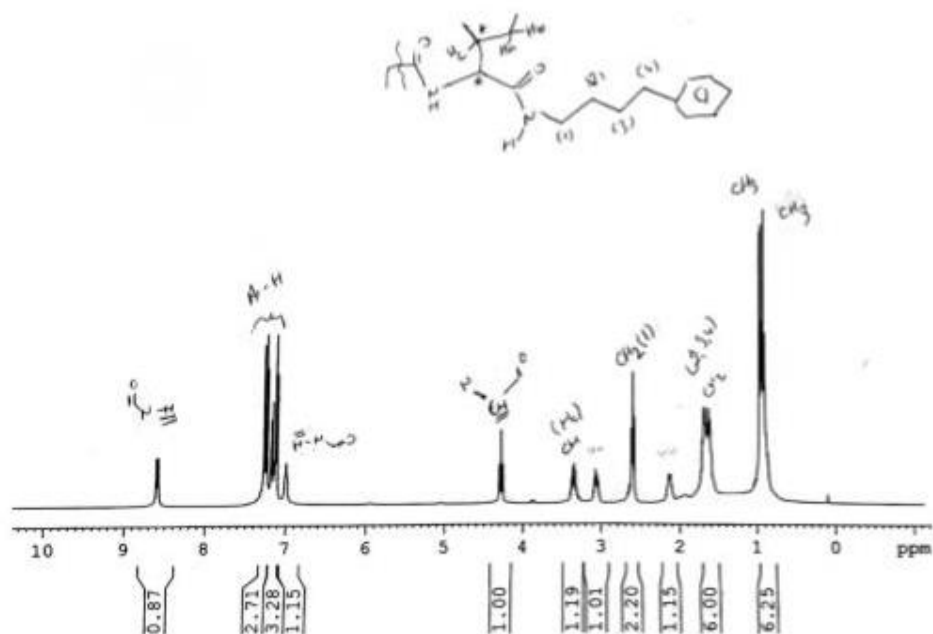
Konuk moleküllerde bulunan ekstra hetero atomlar daha güçlü H bağı ve iyon-dipol etkileşimi sağlar ve daha güçlü kompleksleşmeye yol açar.

Sonuç olarak sentezlenen iki reseptör (1 ve 2) kullanılan tüm konuk moleküllere karşı yüksek veya çok yüksek enantiyoselektivite göstermiştir.

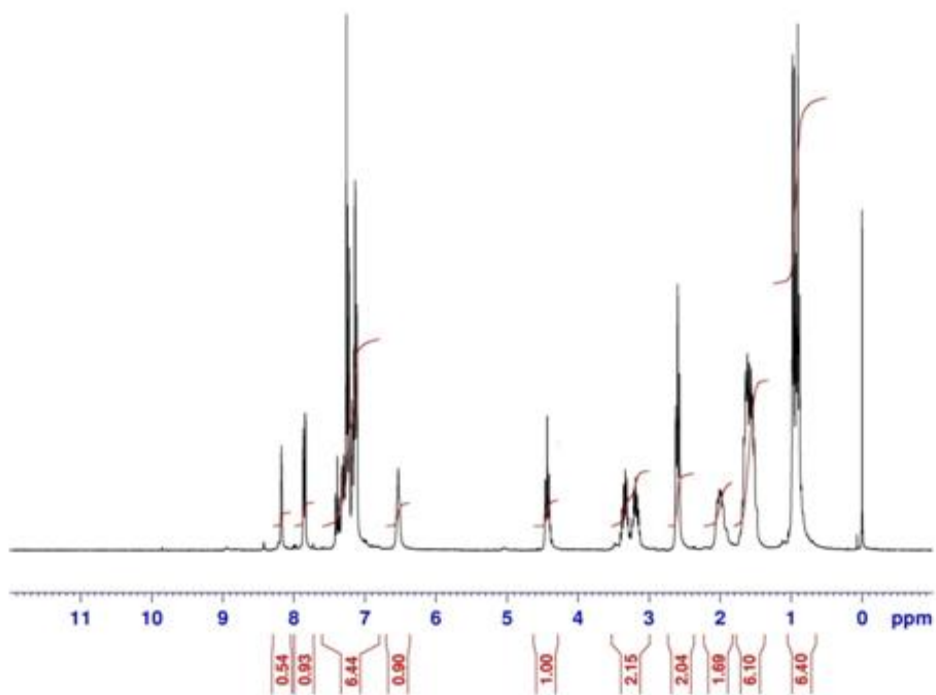
6.SPEKTRUMLAR



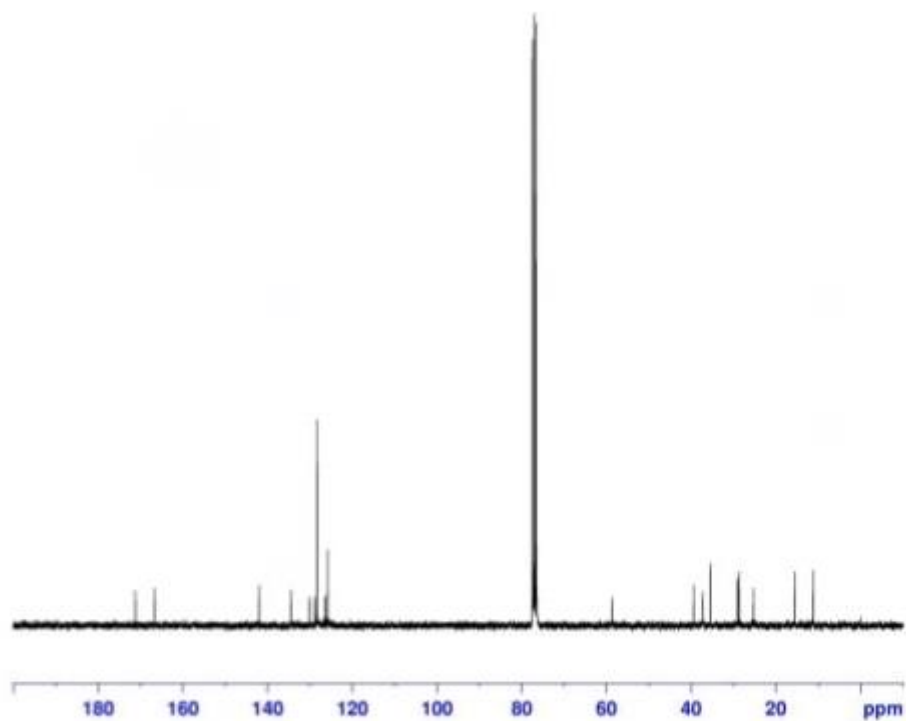
Reseptör 1' in ^{13}C NMR Spektrumu



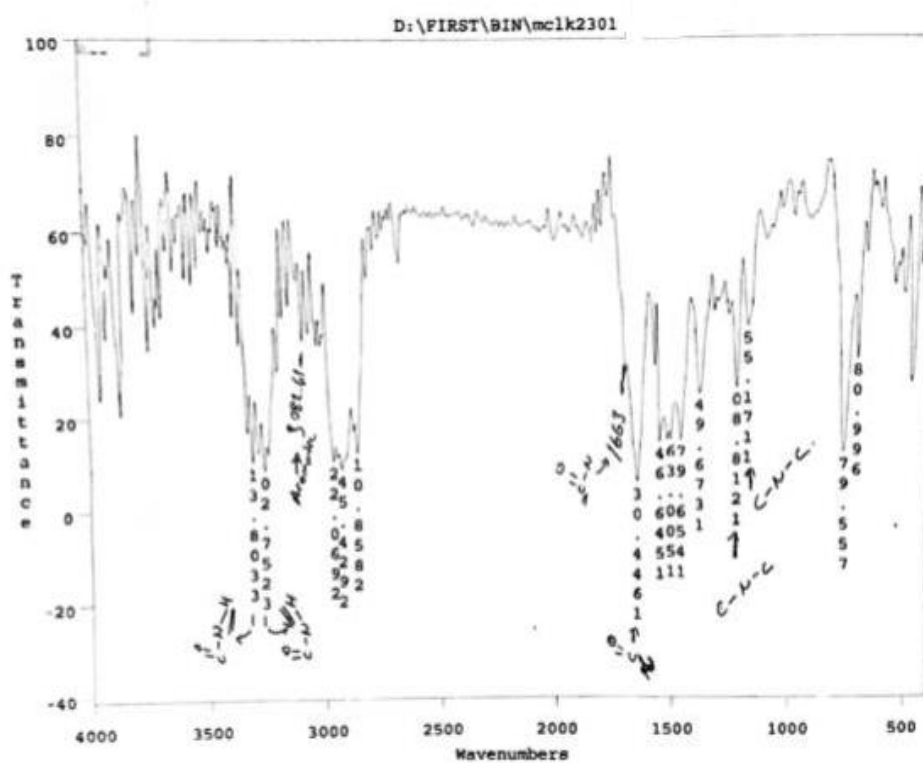
Reseptör 1' in ^1H NMR spektrumu



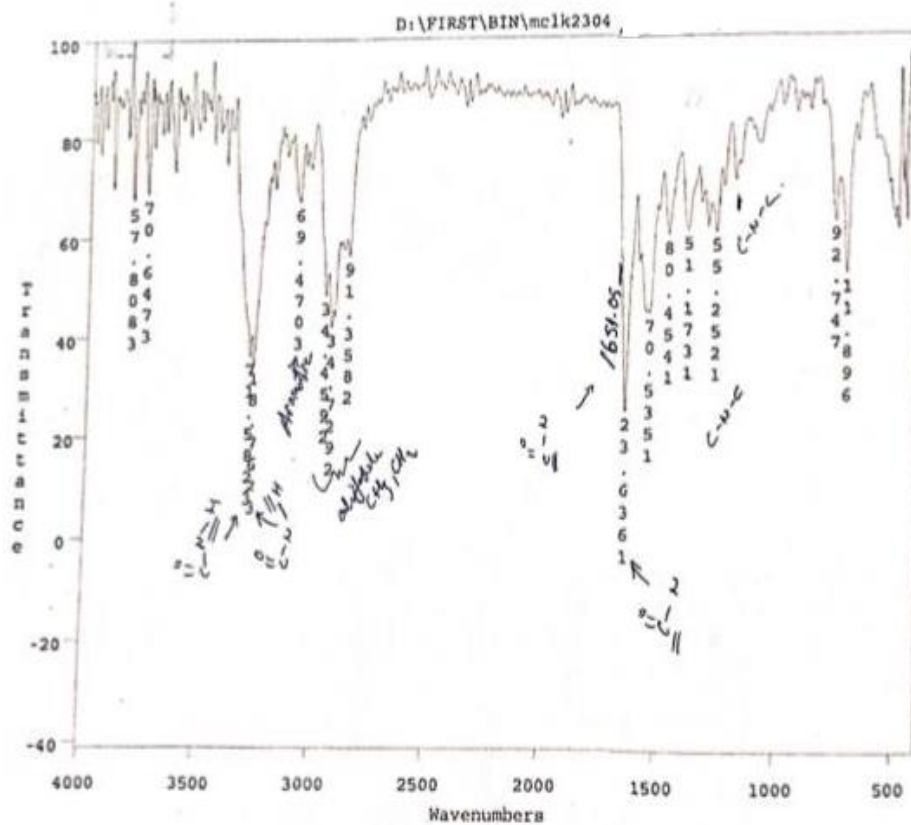
Reseptör 2' nin ^1H NMR spektrumu



Reseptör 2' nin ^{13}C NMR spektrumu



Reseptör 1' in FTIR spektrum



Reseptör 2' nin FTIR spektrumu

7. KAYNAKLAR

- Ak, D., 2011, C₂-Simetrik Bazı Kiral Taç Eterlerin Sentezi Ve Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Diyarbakır, 49-55
- Aral, H., Aral, T., Çolak, M., Ziyadinoğulları, B., Ziyadinoğulları, R., 2013, C₂-Symmetric Chiral Diamine Ligands for Enantiomeric Recognition of Amino Acid Esters and Mandelic Acid by Proton NMR Titration Method, *Turkish Journal of Chemistry*, 37, 374-382
- Aral, H., Çelik, K., S., Altındağ, R., Aral, T., 2017, Synthesis, Characterization, and Application of a Novel Multifunctional Stationary Phase for Hydrophilic Interaction / Reversed Phase Mixed-Mode Chromatography, *Talanta*, 174, 703-714
- Aral, T., Karakaplan, M., 2005, Synthesis of New Chiral Crown Ethers Containing a (p-methoxyphenoxy) Methyl Moiety and Their Chiral Recognition Ability Towards Amino Acid Esters, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16 (12), 2119-2124
- Aydın, I., Aral, T., Karakaplan, M., Hoşgören, H., 2009, Chiral Lariat Ethers as Membrane Carriers for Chiral Amino Acids and Their Sodium and Potassium Salts, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20 (2), 179-183
- Bako, P., Keglevich, G., Rapi, Z., Toke, L., 2012, The Enantiomeric Differentiation Ability of Chiral Crown Ethers Based on Carbohydrates, *Current Organic Chemistry*, 16, 297-304
- Ballistreri, F.P., Pappalardo, A., Tomaselli, G.A., Toscano, R.M., Sfrazzetto, G.T., 2010, Heteroditopic Chiral Uranly-Salen Receptors for Molecular Recognition of Amino Acid Ammonium Salts, *European Journal of Organic Chemistry*, 2010 (20), 3806-3810
- Bhattacharyya, T., Nilson, U., J., 2001, An Efficient and Convergent Route Towards Water-Soluble, Chiral and Amphiphilic Macrocycles, *Tetrahedron Letter*, 42 (15), 2873-2875
- Bohanon, T.M., Caruso, P.L., Denzinger, S., Fink, R., Mobius, D., Paulus W., Preece, J.A., Ringsdorf, H., Schollmeyer, D., 1999, Molecular Recognition-Induced Function and Competitive Replacement by Hydrogen-Bonding Interactions: Amphiphilic Barbituric Acid Derivatives, 2, 4, 6-Triaminopyrimidine, and Related Structures at the Air/Water Interface, *Langmuir*, 15(1), 174-184
- Breitenbach, J., Boosfeld, J., Vögtle, F., 1996, In Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vögtle F., Ed., Elsevier, Vol. 8, 476-479
- Chadwick, D.J., Cliffe, I.A., Sutherland, I.Q., Newton, R.F., 1984, The Formation of Complexes Between Aza Derivatives of Crown Ethers and Primary Alkylammonium Salts. Part 7. Chiral Derivatives of Aza Crown Ethers, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1707-1717
- Corradini, R., Marchelli, R., Palla, G., 1994, Properties of L-Phenylalanine tetraamides as Chiral Selectors for D, L-Amino Acids by Capillary Gas Chromatography, *Chromatographia*, 38(3-4), 173-176
- Cram, D.J., 1988, The Design of Molecular Hosts, Guests, And Their Complexes, *Science*, 240: 760-767
- Cram, D.J., Cram, J.M., 1974, Host-Guest Chemistry: Complexes Between Organic Compounds Simulate the Substrate Selectivity of Enzymes, *Science*, 183(4127), 803
- Cram, D.J., Helgeson, R.C., Peacock, S.C., Kaplan, L.J., Domeimer, L.A., Moreau, P., Koga, K., Mayer, J.M., Chao, Y.M., Siegel, G., Hoffman, D.H., Sogah, G.D.Y., 1978, Host-Guest Complexation. 8. Macrocyclic Polyethers Shaped by Two

Rigid Substituted Dinaphthyl or Ditetralyl Units, *The Journal of Organic Chemistry*, 43, 1930-1956

Cram, D.J., Helgeson, R.C., Sousa, L.R., Timko, J.M., Newcomb, M., Moreu, P., De Long, F., Gokel, G.W., Hoffman, D.H., Domeier, L.A., Peacock, S.G., Madan, K., Kaplan, L., 1975, Chiral Recognition in Complexation of Guests by Designed Host Molecules, *Pure & Applied Chemistry*, 43, 327

Curtis, W.D., Laidler, D.A., Stoddart, J.F., Jones, G.H., 1977, To Enzyme Analogues by Lock key Chemistry With Crown Compounds. Part 1. Enantiomeric Differentiation by Configurationally Chiral Cryptands Synthesised From L-Tartaric Acid and D- Mannitol, *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*, 1756

Davidson, R.B., Dalley, N.K., Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Campana, C.F., 1985, Structures of the (4S, 14S)-4, 14-Dimethyl-3,6,9,12,15-Pentaoxa-21-Azabicyclo[15.3.1] Heneicosa-1(21) 17,19-Triene-2,16-Dione Complexes of R-and S- α -(1-Naphthyl) Ethylammonium Perchlorate, *Israel Journal of Chemistry*, 25, 33

De Vries, J.G., Kellog, R.M., 1978, Asymmetric Reductions With a Chiral 1,4-Dihydropyridine Crown Ether, *Journal of the American Chemical Society*, 101, 2759-2761

Demirtaş, H.N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yılmaz, M., Sirit, A., 2009, Chiral Calix [4] azacrowns for Enantiomeric Recognition of Amino Acid Derivatives , *Tetrahedron*, 65(15), 3014-3018

Deniz, P., Turgut, Y., Toğrul, M., Hoşgören H., 2011, Pridine Containing Chiral Macrocycles: Synthesis and Their Enantiomeric Recognition for Amino Acid Derivatives, *Tetrahedron*, 67(34), 6227-6232

Diederich, F., 1988, Complexation of Neutral Molecules Cyclophane Hosts, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27(3), 362-386

Ebmeyer, F., Vögtle, F., Atwood, J.L., Davies, J.E.D., MacNicol, D.D., 1991, (Eds), Inclusion Compounds, Vol 4, Oxford University Press, New York, p.263

Fitzmaurice, R.J., Kyne, G.M., Douheret, D., Kilburn, J.D., 2002, Synthetic Receptors for Carboxylic Acids and Carboxylates, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 7, 841-864

Gasparrini, F., Misiti, D., Villani, C., Borchardt, A., Burger, M. T., Still, W., C., 1995, Enantioselective Recognition by a New Chiral Stationary Phase at the Receptor Level, *The Journal of Organic Chemistry*, 60 (14), 4314-4315

Gasparrini, F., Pierini, M., Villani, C., Filippi, A., Speranza, M., 2007, Induced-Fit the Gas Phase: Conformational Effects on the Enantioselectivity of Chiral Tetra-Amide Macrocycles, *Journal of the American Chemical Society*, 130(2), 522-534

Goldberg, I., Inclusion Compounds, Atwood, J.L., Davies, J.E. D., MacNicol, D.D., Eds. Academic Press: London, 1984, Vol.2, Chapter 9

Guo, S., Wang, G., Ai, L., 2013, Synthesis of Macrocycles and Their Application as Chiral Solvating Agents in the Enantiomeric Recognition of Carboxylic Acids and α -Amino Acid Derivatives, *Tetrahedron Asymmetry*, 24(8), 480-491

Hadian-Dehkordi, L., Hosseini-Monfared, H., Aleshkevych, P., 2017, A Novel Chiral Manganese-Tetraamide Macrocycle Complex Covalently Attached to Magnetite as Recyclable Catalyst for Aerobic Asymmetric Epoxidation of Olefins, *Inorganica Chimia Acta*, 462, 142-151

Hamada, F., Narita, M., Makabe, A., Itoh, H., 2001, The Effect of Dansyl-Modified β -Cyclodextrin on the Chaperone Activity of Heat Shock Proteins, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 40, 83-88

Helgeson, R.C., Koga, K., Timko, J.M., Cram, D.J., 1973, Complete Optical Resolution by Differential Complexation in Solution Between a Chiral Cyclic Polyether and an α -Amino Acid, *Journal of the American Chemical Society*, 95, 3021

Hembury, G., A., Borovkov, V., V., Inoue, Y., 2008, Chirality-Sensing Supramolecular Systems, *Chemical Reviews*, 108 (1), 1-73

Hollmann, G., Vögtle, F., 1984, Kationen-selektivitat Neuer Chromoionophore Mit Stark Lösungsmittelabhängiger Lichtabsorption. Zur Optischen Enantiomeren-Differenzierung Mit Chiralen Chromoionophoren, *Chemische Berichte*, 117, 1355

Horvath, G., Hutszth, P., Szarvas, S., Szokan, G., Redd, J.T., Bradshaw, J.S., Izatt R.M., 2000, Preparation of a New Chiral Pyridino-Crown Ether-Based Stationary Phase for Enantioseparation of Racemic Primary Organic Ammonium Salts, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39(10), 3576-3581

Howard, J.A., Nonn, M., Fulop, F., Wenzel, T.J., 2013, Enantiomeric Discrimination of Isoxazoline Fused β -amino Acid Derivatives Using (18-Crown-6)-2,3,11,12-Tetracarboxylic Acid as a Chiral Nmr Solvating Agent, *Chirality*, 25 (1), 48-53

Hu, K., Bradshaw, S., J., Dalley, N., K., Krakowiak, K., E., Wu, N., Lee, L., M., 1999, Synthesis of a chiral Macrocyclic Dibenzodicyclohexanotetraamide-Containing Stationary Phase for Liquid Chromatography, *Journal Heterocyclic Chemistry*, 36, 381

Huszthy, P., Bradshaw, J.S., Zhu, C.Y., Izatt, R.M., Lifson, S., 1991, Recognition by New Symmetrically Substituted Chiral Diphenyl-and Di-Tert-Butylpyridino-18-Crown-6 and Asymmetrically Substituted Chiral Dimethylpyridino-18-Crown-6 Ligands of the Enantiomers of Various Organic Ammonium Perchlorates, *Journal of Organic Chemistry*, 56, 3330

Huynh, K., Anderson, B.K., Livinghouse, T., 2015, Enantioselective Hydroamination/Cyclization of Aminoalkenes by (bis)-C₂ Symmetric and (mono)-C₂ Symmetric Anionic Tetraamide Complexes of La (III), *Tetrahedron Letters*, 56, 3658-3661

Ibrahim, Y., A., Behbehani, H., Ibrahim, M., R., Malhas, R., N., 2003, Efficient Synthesis of 16-28 Membered Macrocyclic Crown Amides Via Ring Closing Metathesis, *Tetrahedron*, 59 (37), 7273-7282

Izatt, R., M., Wang, T., Hathaway, J., K., Zhang, X., X., Curtis, J., C., Bradshaw, J., S., Zhu, C., Y., Huszthy, P., 1994, Factors Influencing Enantiomeric Recognition of Primary Alkylammonium Salts by Pyridino-18-crown-6 Type Ligands, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 17, 157

Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S., Bruening, R.L., 1991, Thermodynamic and Kinetic Data for Macrocyclic Interactions With Cations and Anions, *Chemical Reviews*, 91, 1721-2085

Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, S.D., Christensen, J.J., Sen, P., 1985, Thermodynamic and Kinetic Data for Cation-Macrocyclic Interaction, *Chemical Reviews*, 85: 271-339

Izatt, R.M., Zhu, C., Huszthy, P., Bradshaw, J.S., "Crown Compounds: Toward Future Applications", Cooper, S.R., Ed., VCH Publishers: New York, 1992, Chapter 12.

Joliet, S., T., Bradshaw, S., J., Izatt, R., M., 1982, Synthetic Chiral Macrocyclic Crown Ligands: A Short Review, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19 (1), 3

Karakaplan, M., Aral, T., 2005, Synthesis of New Chiral Crown Ethers Containing a (p-methoxyphenoxy)methyl Moiety and Their Chiral Recognition Ability Towards Amino Acid Ethers, *Tetrahedron Asymmetry*, 16(12), 2119-2124

Kılıçoğlu, T., Aydın, M.E., Topal, G., Ebeoğlu, M.A., Saygılı, H., 2007, The Effect of a Novel Organic Compound Chiral Macrocyclic Tetraamide-1 Interfacial Layer on the Calculation of Electrical Characteristics of an Al/Tetraamide-I/p-Si Contact, *Synthetic Metals*, 157, 540-545

Kishikawa, K., Otake, K., Kohmato, S., Yamamoto, M., Yamada, K., 1995, Enantioseparation of N-(1-Arylethyl) Amides by Column Chromatography. Chiral Recognition Using a Hydrogen Bond Acceptor Centered in a Pseudo- C_2 Symmetric Environment, *Tetrahedron: Asymmetry*, 6(2), 329-332

Kiziran, J., C., Caille, J., C., Alexakis, A., 2003, Conceptually New Chiral Tertiary C_2 Symmetric Diamines in Asymmetric Synthesis, *Tetrahedron Letters*, 44 (49), 8893-8895

Kormos, A., Moczar, I., Baranyai, P., Kupai, J., Toth, K., Huszthy P., 2013, Synthesis and Enantiomeric Recognition Studies of a Novel 5,5-dioxophenothiazine-1,9 bis(thiurea) Containing Glucopyranosyl Groups, *Tetrahedron: Asymmetry*, 24(1), 62-65

Kou, F., Zhu, S., Lin, H., Ma, K., Chen, Y., 1997, Studies on the Formation and Decomposition of Copper (III) and Nickel (III) Complexes With Macrocyclic Ligands Containing Amide Groups, *Polyhedron*, 16 (4), 741-747

Köylü, M.Z., Aral, T., Karakaplan, M., Kocakaya, Ş.Ö., Hoşgören, H., 2011, Enantioselective Complexation of Chiral Lariat Crown Ethers and Chiral Primary Alkylammonium Perchlorates, *Turkish Journal of Chemistry*, 35(2), 171-179

Kuhn, R., Erni, F., Bereuter, T., Hausler, J., 1992, Chiral Recognition and Enantiomeric Resolution Based on Host-Guest Complexation With Crown Ethers in Capillary Zone Electrophoresis, *Analytical Chemistry*, 64, 28, 15

Kumar, S., Hundal, M., S., Kaur, N., Singh, R., Singh, H., Hundal, N., S., G., Ripoll, M., M., Aparicio, J., S., 1996, Synthetic Ionophores. 13. Pyridine-Diamide-Diester Receptors: Remarkable Effect of Amide Substituents on Molecular Organization and $Ag(+)$ Selectivity, *The Journal Of Organic Chemistry*, 61, 7819-7825

Kyba, E.P., Siegel, M.G., Sousa, L.R., Sogah, G.D.Y., Cram, D.J., 1973, Chiral, Hinged, and Functionalized Multiheteromacrocycles, *Journal of the American Chemical Society*, 95, 2691

Lee, T., Lee, W., Hyun, M.H., Park, J.H., 2010, Enantioseparation of α -amino Acids on an 18-crown-6-tetracarboxylic Acid-bonded Silica by Capillary Electrochromatography, *Journal of Chromatography A*, 1217(8), 1425-1428

Lehn, J.M., 1990, Perspectives in Supramolecular Chemistry-From Molecular Recognition Towards Molecular Information Processing and Self-Organization, *Angewandte Chemie International Edition*, 29, 1304

Liu, L., He, C., Yang, L., Huang, Y., Wu, Q., Duan, W., Wang, H., Pan, Y., 2014, Novel C_1 -symmetric Chiral Crown Ethers Bearing Rosin Acids Groups: Synthesis and Enantiomeric Recognition for Ammonium Salts, *Tetrahedron*, 70(50), 9545-9553

Liu, T.J., Chen, Y.Y., Zhang, K.S., Wang, D., Guo, D.W., Yang, X.Z., 2001, Enantiomeric Recognition of Chiral 3,3-Bridged-1,1'-binaphthol Dimer Toward α -Phenylethylamine and α -Amino Acid Ester, *Chirality*, 13, 595-600

Liu, Y., Han, B., H., Sun, S., X., Wada, T., Inoue, Y., 1999, Molecular Recognition study on Supramolecular Systems. 20. Molecular Recognition and Enantioselectivity of Aliphatic Alcohols by I-Tryptophan-Modified β -Cyclodextrin, *The Journal of Organic Chemistry*, 64 (5), 1487-1493

Löhr, H.G., Vögtle, F., 1985, Chromo- and Fluoroionophores. A New Class of Dye Reagents, *Accounts of Chemical Research*, 18, 65

Lu, J.T., Wu, L.Z., Zhang, X.M., 2010, Helical Nanostructures of an Optically Active Metal-Free Porphyrin with Four Optically Active Binaphthyl Moieties: Effect of

Metal-Ligand Coordination on the Morphology, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 25, 4000-4008

Marchi-Artzner, V., Artzner, F., Karthaus, O., Shimonura, M., Ariga, K., Kunitake, T., Lehn, J.M., 1998, Molecular Recognition Between 2, 4, 6-Triaminopyrimidine Lipid Monolayers and Complementary Barbituric Molecules at the Air/Water Interface: Effect of Hydrophilic Spacer, Ionic Strength, and pH, *Langmuir*, 14(18), 5164-5171

McDonald, Q.D., Still, W.C., 1996, Molecular Mechanics Parameters and Conformational Free Energies of Proline-Containing Peptides, *Journal of Organic Chemistry*, 118, 2073

Mislow, K. ve Siegel, J., 1984, Stereoisomerism and Local Chirality, *Journal of the American Chemical Society*, 106, 3319

Moberg, C., Wearnmark, K., Csoeregh, I., Ertan, A., 1991, Synthesis and Structure of Macrocyclic Amides Containing a 2,2'-Dipyridylmethane Unit. A New Class of Chiral Macrocyclic Ligands, *The Journal Of Organic Chemistry*, 56, 3339-3344.

Nagana, O, Kabyashi, A., Sasaki, Y., Bull Chem.Soc. Jpn., 1978, 51,790

Nakashima, K., Igushi, R., Shinkai, S., 2000, Diaza-18-Crown-6-Based Saccharide Receptor Bearing Two Boronic Acids. Possible Communication Between Bound Saccharides and Metal Cations, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39(10), 3479-3483

Özer, H., 2007, Piridin ve Aminoalkol Üniteleri İçeren Çeşitli Makrosikliklerin Sentezi ve enantiyomerik Tanıma Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Diyarbakır, 28

Paik, M.J., Kang, J.S., Huang, B.Y., Carey, J.R., Lee, W., 2013, Development and Application of Chiral Crown Ethers as Selectors for Chiral Separation in High-Performance Liquid Chromatography and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *Journal Chromatogr.A*, 1274,1-5

Pal, D., Moczar, I., Kormos, A., Baranyai, P., Ovari, L., Husthy, P., 2015, Synthesis and Enantiomeric Recognition Studies of Optically Active Acridonebis(urea) and bis(thiourea) Derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 26(23), 1335-1340

Park, J.Y., Jin, K.B., Hyun, M.H., 2012, Liquid Chromatographic Resolution of 3-Amino-1,4-Benzodiazepine-2-Ones on Crown Ether-Based Chiral Stationary Phases, *Chirality*, 24, 427-431

Pedersen, C.J., 1967, Cyclic Polyethers and Their Complexes With Metal Salts, *Journal of the American Chemical Society*, 89, 7017

Pedersen, C.J., Izatt, R.M., Christensen J.J., 1978, Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, *Academic Press*, New York, p.21

Peri, F., Maggi, R., Palla, G., Bigi, F., Corradini, R., Bocchi, M., Righi, L., Sartori G., 1998, Discrimination Properties of Tetraamidic Branched Selectors, *Journal of Chromatography A*, 802(2), 315-324

Prelog, V., 1978, Chiral Ionophores, *Pure and Applied Chemistry*, 50, 893

Pu, L., 2004, Fluorescence of Organic Molecules in Chiral Recognition, *Chemical Reviews*, 104 (3), 1687-1716

Qing, G., Sun, T., Chen, Z., Yang, X., Wu, X., He, Y., 2009, 'Naked-eye' Enantioselective Chemosensors For N-Protected Amino Acid Anions Bearing Thiourea Units, *Chirality*, 21(3), 363-373

Ranganathan, D., Haridas, V., Gilardi, R., Karle, I., L., 1998, Self-Assembling Aromatic-Bridged Serine-Based Cyclodepsipeptides (Serinophanes): a Demonstration

of Tubular Structures Formed Through Aromatic π - π Interactions, *Journal of the American Chemical Society*, 120 (42), 10793-10800

Saygılı, H., 2008, Bazı Kiral L-Aminoalkol ve L-Aminoasitlerden Yeni Kiral Amitlerin Sentazlenmesi Ve Bunların Asetofenonun Asimetrik İndirgenmesinde Kullanımları, Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 3-5

Sipos, L., Ilis, I., Aranyi, A., Gecse, Z., Nonn, M., Fulop, F., Hyun, M.H., Peter A., 2012, High-Performance Liquid Chromatographic Enantioseparation of Unusual Isoxazoline-Fused 2-Amino Cyclopentane Carboxylic Acids on (+)-(18-crown-6)-2,3,11,12-tetracarboxylic Acid-Based Chiral Stationary Phases, *Chirality*, 24, 817-824

Still, W.C., Kilburn, J.D., Sandersan, P.E.J., Liu, R., Wiley, M.R., Hollinger, F.P., Hawley, R.C., Nakajima, M., Bernardi, A., Hong, J.I., Namgoong, S.K., 1992, Enantioselective Hosts for Neutral Derivatives of Amino Acids, *Israel Journal of Chemistry*, 32, 41

Stoddart, J.F., 1988, Topics in stereochemistry, 17, Ernest L.Eliel, Samuel H. Wilen, Normal, L. Allinger, Kanada, Vol 17

Su, X., Luo, K., Xiang, Q., Lan, J., Xie, R., 2009, Enantioselective Recognitions of Chiral Molecular Tweezers Containing İmidazoliums for Amino Acid, *Chirality*, 21(5), 539-546

Sünkür, M., 2008, Diamit-Diester Kiral Makrosikliklerin Sentezi Ve Enantiyomerik Tanıma Özelliklerinin ^1H NMR Titrazyon Yöntemi İle İncelenmesi, Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 60-61

Swamy, S. J., Veerapratap, B., Nagaraju, D., Suresh, K., Someshwar, P., 2003, Non-Template Synthesis of 'N₄' di- and Tetraamide Macrocyclic Ligands With Variable Ring Sized, *Tetrahedron*, 59 (50), 10093-10096

Szczepanska, A., Salanski, P., Jurczak, J., 2003, Synthesis of Macrocyclic Tetraamides Derived from α -Amino Acids and Their Investigations Using ESI-MS Technique, *Tetrahedron*, 59, 4775-4783

Şeker, S., Barış, D., Arslan, N., Turgut, Y., Pirinçcioğlu, N., Toğrul M., 2014, Synthesis of Rigid and C₂-Symmetric Pyridino-15-Crown-5 Type Macrocycles Bearing Diamide-Diester Functions: Enantiomeric Recognition for Chiral Primary Organoammonium Perchlorate Slets, *Tetrahedron Asymmetry*, 25(5), 411-417

Tang, Z., Cun, L.F., Cui, X., Mi, A.Q., Jiang, J.Z., 2006, Desing of Highyl Enantioselective Organocatalysts Based on Molecular Recognition, *Organic Letters*, 8(7), 1263-1266

Tsioupi, D.A., Stefan-Van Staden R.I., Kapnissi-Christodoulou, C.P., 2013, Chiral Selectors in CE:Recent Developments and Applications, *Electroporesis*, 34, 178-204

Turgut, Y., Aral, T., Hoşgören, H., 2009, Synthesis of Nowel C₂-Symmetric Chiral Crown Ethers and in Vestigation of Their Enantiomeric Recognition Properties, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20 (19), 2293-2298

Turgut, Y., Şahin, E., Toğrul, M., Hoşgören, H., 2004, the enantiomeric recognition of chiral organic ammonium salts by chiral monoaza-15-crown-5 ether derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(10), 1583-1588

Ulatowski, F., Jurczak, J., 2014, Enantiomeric Recognition of Carboxylic Anions by a Library of Neutral Receptors Derived From α -amino Acids and o-Phenylenediamine, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25(13), 962-968

Wang, Z., Wei, S., Wang, C., Sun, J., 2007, Enantioselective Hydrosilylation of Ketimines Catalyzed by Lewis Basic C₂-Symmetric Chiral Tetraamide, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18(6), 705-709

Wendelstorf, C., Kramer, R., 1997, Interchangeable Coordination Geometries: pH-Controlled Change of Trigonal-Prismatic to Oktohedral Metal Coordination in a Dinuclear Cobalt (II) Complex, *Angewandte Chemie International Edition*, 36 (24), 2791–2793

Williams, D.H., Fleming, I., 1995, Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, 5th ed., McGraw-Hill

Wuld, F, Geata, F., J. ChemSoc: Chem.Comm.,1972, 107

Yi, Y.R., Kim, K.S., Helal, A., Kim, H.S., 2013, Molecular Recognition of ω -amino Acids by Thiazolobenzocrown Receptors: a GABA-selective Ionophore , *Supramolecular Chemistry*, 25, 16-23

You, J.S., Yu, X.Q., Zhang, G.L., 2001, Novel Chiral Imidazol Cyclophane Receptors: Synthesis And Enantioselective Recognition For Amino Acid Derivatives, *Chemical Communications*,18:1816-1817

Zhang, X., Yin, J., Yoon, J., 2014, Recent Advences in Development of Chiral Fluorescent and Colorimetric Sensors, *Chemical Reviews*, 114, 4918-4959

Zhang, X.X., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M., 1997, Enantiomeric Recognition Of Amine Compounds By Chiral Macrocyclic Receptors, *Chemical Reviews*, 97: 3313-3361

Zhao, H., Hua, W., 2000, Synthesis and Characterization of Pyridine-Based Polyamido-Polyester Optically Active Macrocycles and Enantiomeric Recognition for d- and l- Amino Acid Methyl Ester Hydrochloride, *The Journal of Organic Chemistry*, 65, 2933-2938

Zhu, C.Y., Bradshaw, J.S., Oscarson, J.L., Izatt, R.M., 1992, Evaluation of a Direct ^1H NMR Method for Determining LogK and ΔH Values for Crown Ether-Alkylammonium Cation Complexation, *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 12, 275-289

Zielinski, T., Achmatowicz, M., Jurczak, J., 2002, A Simple Synthesis of Chiral Macrocyclic Tetraamides Derived From α -Amino Acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 2053-2059

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Züleyha TİĞİZ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi: BATMAN\MERKEZ – 04.08.1986
E-mail : tg_zuleyha_7265@hotmail.com

EĞİTİM

DereceAdı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise : Batman Lisesi	2004
Önlisans :	
Lisans : Yüzüncü Yıl üniversitesi	2012
Lisans : Anadolu Üniversitesi	Halen
Yüksek Lisans: Batman Üniversitesi	Halen

İŞ DENEYİMLERİ

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

İngilizce